

TRICYCLISCHE BENZAZEPIN-DERIVATE ALS SQUALENE SYNTHASE INHIBITOREN
ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue tricyclische Benzazepin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.

Eine Vielzahl epidemiologischer Studien hat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Dyslipidämien und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt. Isoliert erhöhtes Plasma-Cholesterin ist einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose. Dies betrifft sowohl eine isolierte Hypercholesterinämie als auch Hypercholesterinämien kombiniert mit z.B. erhöhten Plasma-Triglyceriden oder niedrigem Plasma-HDL-Cholesterin. Substanzen, welche Cholesterin- oder kombiniert Cholesterin- und Triglycerid-senkend wirken, sollten sich daher zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eignen.

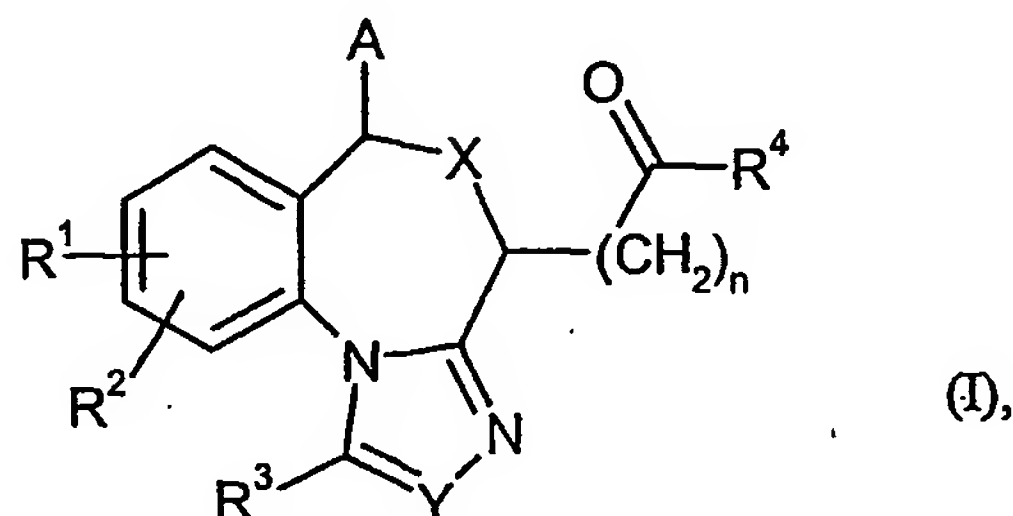
Es wurde bereits gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren im Tiermodell Plasma-Cholesterin und -Triglyceride senken. Squalen-Synthase (EC 2.5.1.21) katalysiert durch reduktive Kondensation die Umsetzung von Farnesylpyrophosphat zu Squalen. Dies ist ein entscheidender Schritt in der Cholesterin-Biosynthese. Während Farnesylpyrophosphat und Vorläufer auch für andere zelluläre Stoffwechselwege und -reaktionen von Bedeutung sind, dient Squalen ausschließlich als Vorläufer für Cholesterin. Eine Hemmung der Squalen-Synthase führt somit direkt zur Reduktion der Cholesterin-Biosynthese und damit zur Absenkung der Plasma-Cholesterin-Spiegel. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren auch Plasma-Triglycerid-Spiegel reduzieren. Inhibitoren der Squalen-Synthase könnten somit zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise Dyslipidämien, Arteriosklerose, Ischämie/Reperfusion, Restenose und arterielle Entzündungen, eingesetzt werden [vgl. z.B. *Eur. Heart J.* **19** (Suppl. A), A2-A11 (1998); *Prog. Med. Chem.* **33**, 331-378 (1996); *Europ. J. Pharm.* **431**, 345-352 (2001)].

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als Squalen-Synthase-Inhibitoren zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

Benzoxazepine mit ZNS-Aktivität werden in US 4,374,842 und US 4,476,133 beansprucht. US 3,812,259 beschreibt Benzodiazepin-Derivate als Tierfutterzusatz. Die Verwendung bestimmter Azepin-Derivate zur Kontrolle der Blutplasma-Spiegel von Lipoproteinen wird in EP 875 247 beansprucht. Triazolooxazepine zur Behandlung von Entzündungszuständen und Allergien sind in JP

05 345 785 offenbart. In EP 638 560 wird die Verwendung von Azepin-Derivaten zur Behandlung von Osteoporose beansprucht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

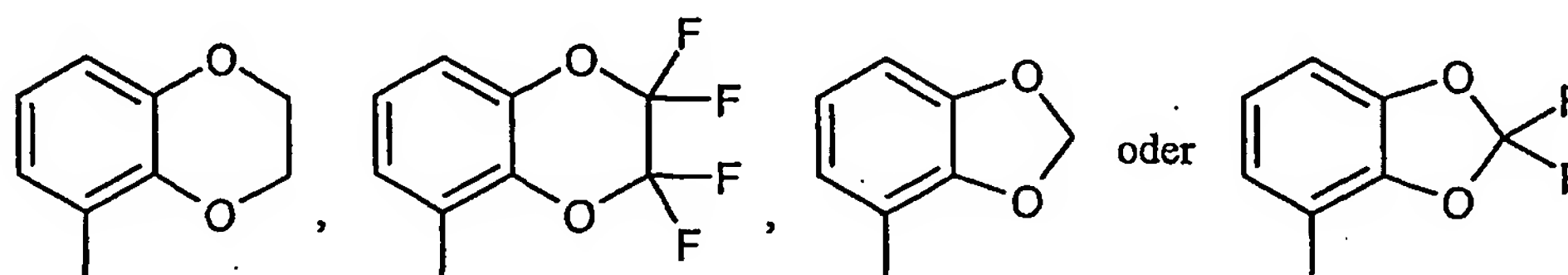


5 in welcher

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Fluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert sein können,

10 oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

X für O, S oder N-R⁵ steht, worin

15 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

Y für N oder C-R⁶ steht, worin

R⁶ Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy stehen,

R^3 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, welche durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl substituiert sein können, oder für (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht, wobei

5 (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl und (C_3-C_8) -Cycloalkyl jeweils durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_2-C_6) -Alkenoxy, (C_1-C_6) -Acyloxy, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -Alkylamino oder durch einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O oder S enthalten kann, substituiert sein können,

10 und

R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

15 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

20 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S, SO oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

25 (C_1-C_6) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Acyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl bedeutet, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate
5 und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

15 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der
20 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
25 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von
30 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin,

Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C₂-C₈)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₈)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.

(C₂-C₆)-Alkenoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenoxyrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenoxyrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Allyloxy, Isopropenyloxy, 2-Methylprop-2-en-1-yloxy, n-But-2-en-1-yloxy und n-But-3-en-1-yloxy.

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl bzw. Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5 (C₁-C₄)-Acyl [(C₁-C₄)-Alkanoyl] steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl und iso-Butyryl.

10 (C₁-C₆)-Acyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloxy und n-Hexanoyloxy.

15 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, 20 Chinazolyl, Chinoxalyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

25 Ein 4- bis 8-, 5- bis 7- bzw. 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 8, 5 bis 7 bzw. 5 bis 6 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist und ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO oder SO₂ enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter, N-verknüpfter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann. Beispielhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl. Besonders bevorzugt sind 30 Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinyl und Thiazolidinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

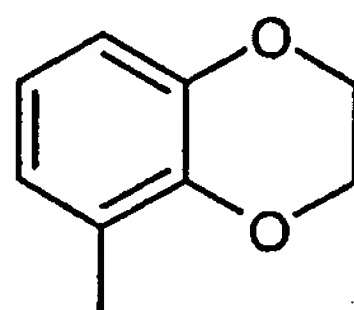
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

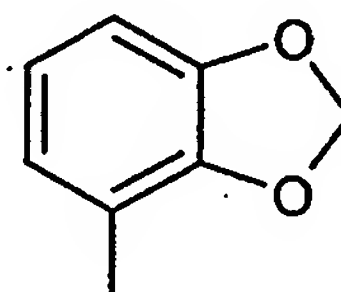
A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

X für O steht,

Y für N oder C-R⁶ steht, worin

R⁶ Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy stehen,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht, wobei

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl jeweils durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein können,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰, O, S oder SO₂ enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₆)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeutet, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für Phenyl steht, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluormethoxy oder Dimethylamino substituiert ist,

X für O steht,

Y für N steht,

n für die Zahl 1 steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Chlor stehen,

R^3 für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl, die durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Amino substituiert sein können, steht,

und

5 R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

10 oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden,

15

(C_1-C_4) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

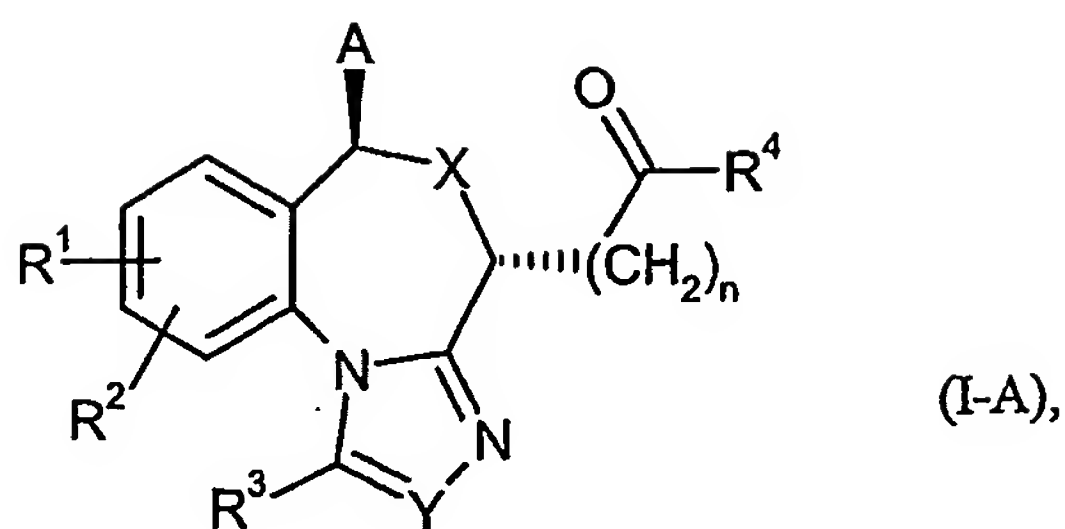
20

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A)

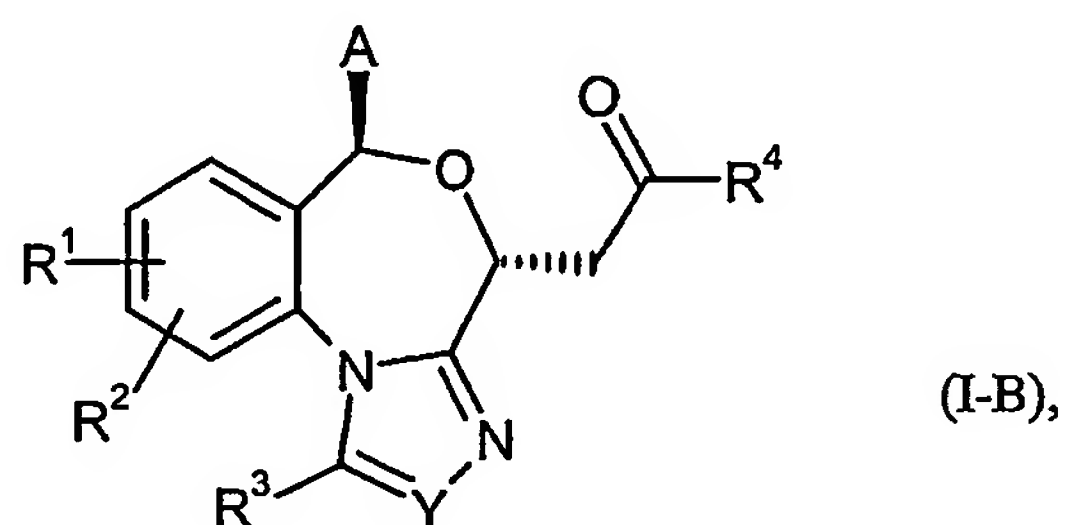


in welcher

A, X, Y, n, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 5 Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)



in welcher

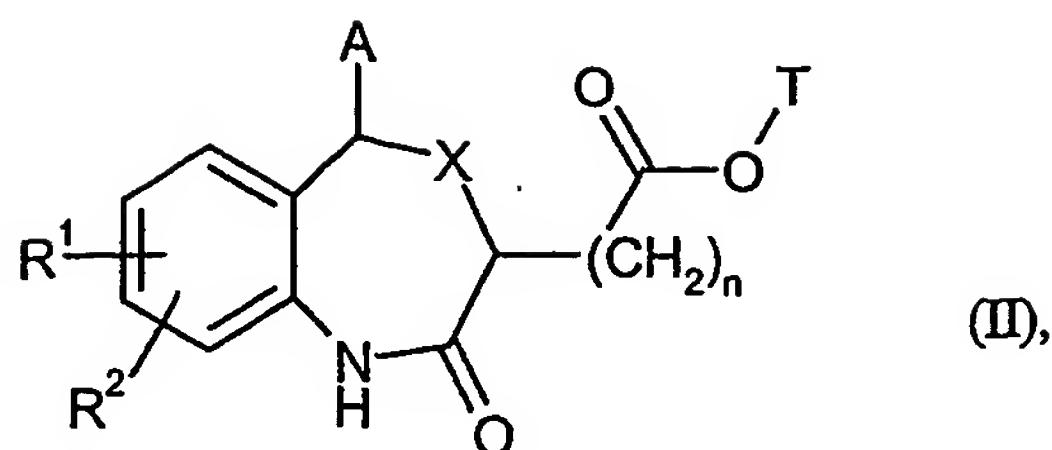
A, Y, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 10 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

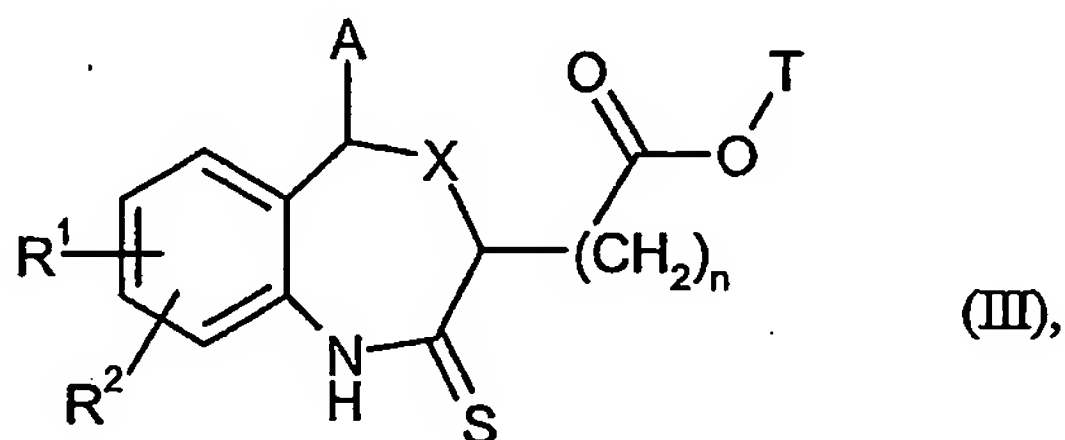
- 15 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , A, X und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

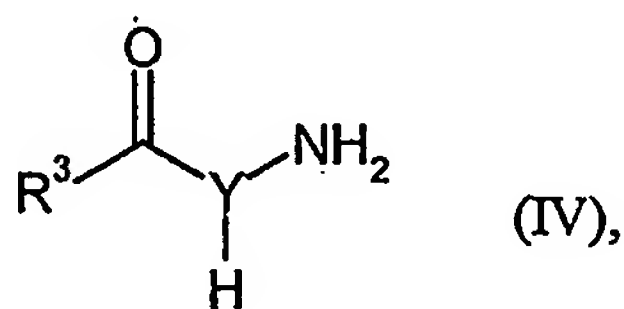
T für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit einem geeigneten Schwefelungsmittel, wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid, in Verbindungen der Formel (III)



in welcher R^1 , R^2 , A, T, X und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

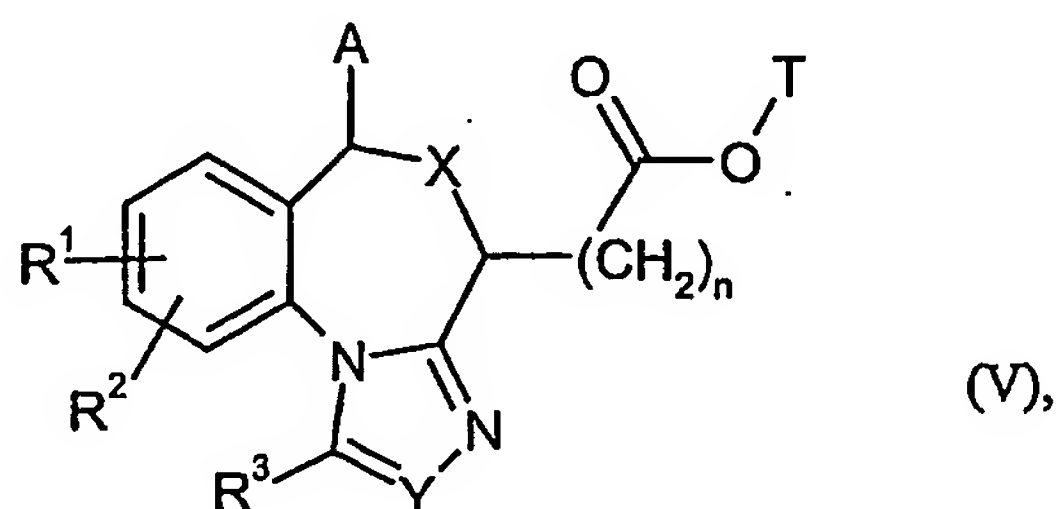
überführt [vgl. z.B. Ma et al., *Tetrahedron Lett.* **41** (12), 1947-1950 (2000)], anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (IV)



10

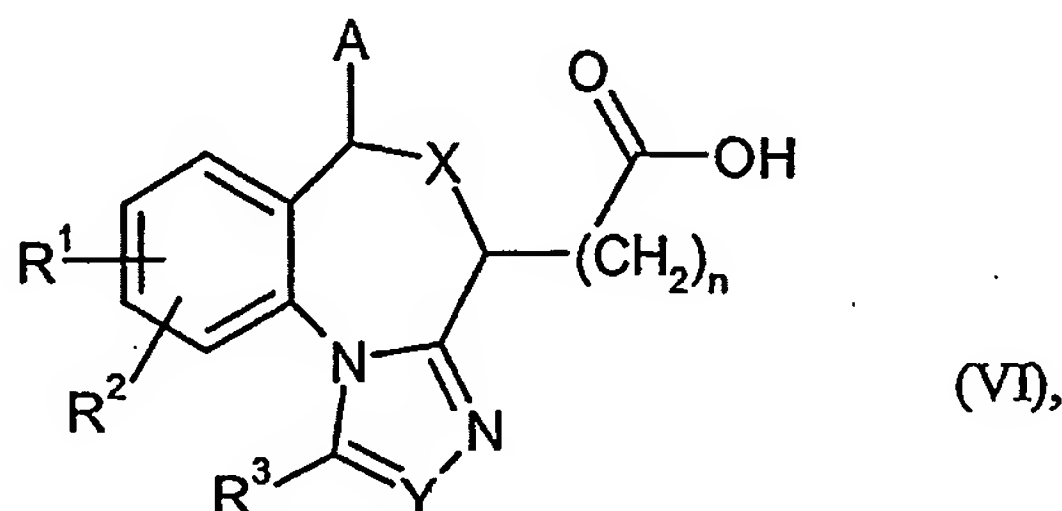
in welcher Y und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

unter Cyclisierung zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, T, X, Y und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt [vgl. z.B. Weber et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1250-1256 (1978)], diese unter sauren Bedingungen zu Carbonsäuren der Formel (VI)



5 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

hydrolysiert und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung von Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) überführt

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

10 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) \rightarrow (III) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Glykoldimethylether (1,2-Dimethoxyethan).

15 Als Schwefelungsmittel wird bevorzugt Diphosphorpentasulfid verwendet, das in einer Menge von 1 bis 1.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II), eingesetzt wird. Die Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart von 1 bis 2 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat, bezogen auf die Verbindung der Formel (II), durchgeführt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder

25

dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dioxan.

Die Verbindung der Formel (IV) wird hierbei in einer Menge von 1.5 bis 10 Mol, bevorzugt von 2 bis 5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III), eingesetzt wird. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +80°C bis +120°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) → (VI) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Ethanol/Wasser.

Als Säuren eignen sich wässrige Lösungen der üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure. Bevorzugt ist Salzsäure. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (VI) → (I) wird nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung (Amid-Bildung) von Carbonsäuren durchgeführt.

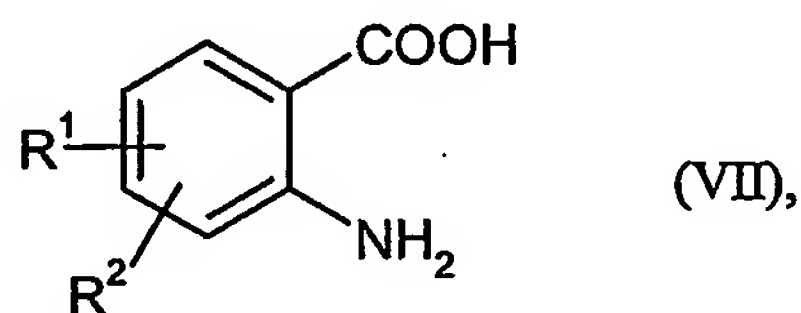
Inerte Lösungsmittel für eine Amidierung im Verfahrensschritt (VI) → (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser beiden Lösungsmittel.

Als Kondensationsmittel für eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VI) → (I) eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid

(EDC), oder Phosgen-Derivate wie N,N'-Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, Isobutylchlorformiat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder N,N-Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird PyBOP in Kombination mit N,N-Diisopropylethylamin verwendet.

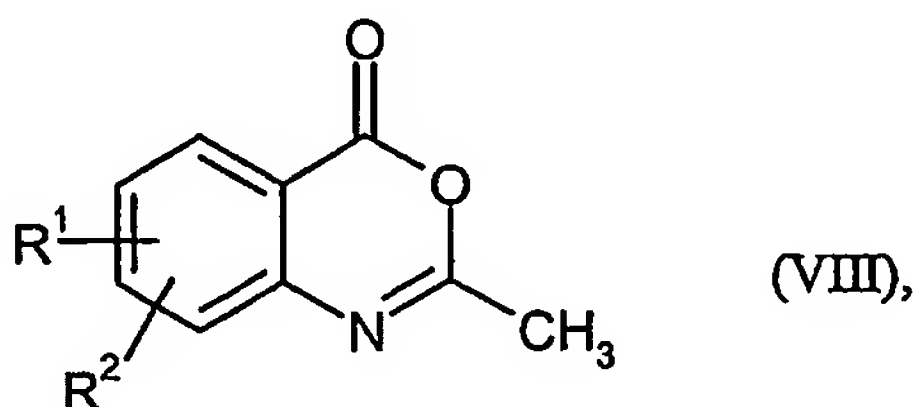
Eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VI) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit Acetanhydrid in Benzoxazin-4-on-Derivate der Formel (VIII)



in welcher R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

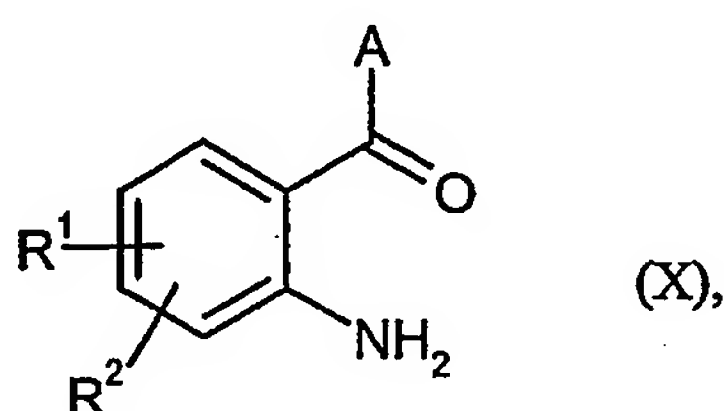
überführt [vgl. z.B. Jiang et al., *J. Med. Chem.* **33** (6), 1721-1728 (1990)], diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einer metallorganischen Verbindung der Formel (IX)



in welcher A die oben angegebene Bedeutung hat und

5 M für Lithium oder den Grignard-Rest -MgCl, -MgBr oder -MgI steht,

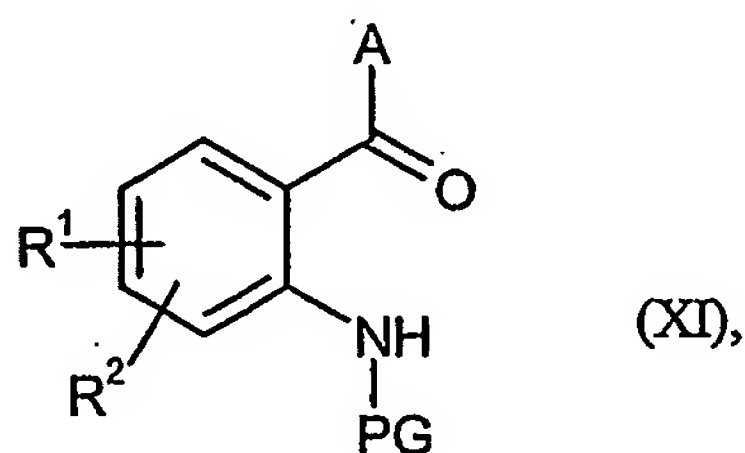
und nachfolgender saurer Hydrolyse zu Verbindungen der Formel (X)



in welcher A, R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt [vgl. z.B. Miki et al., *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 401-414 (2002)], anschließend nach

10 literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel (XI)

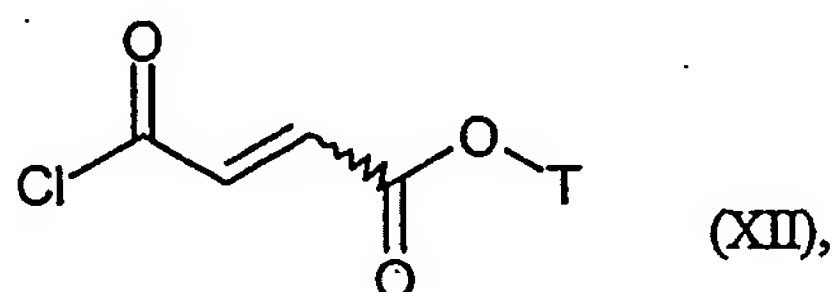


in welcher A, R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe, wie vorzugsweise Allyl, steht,

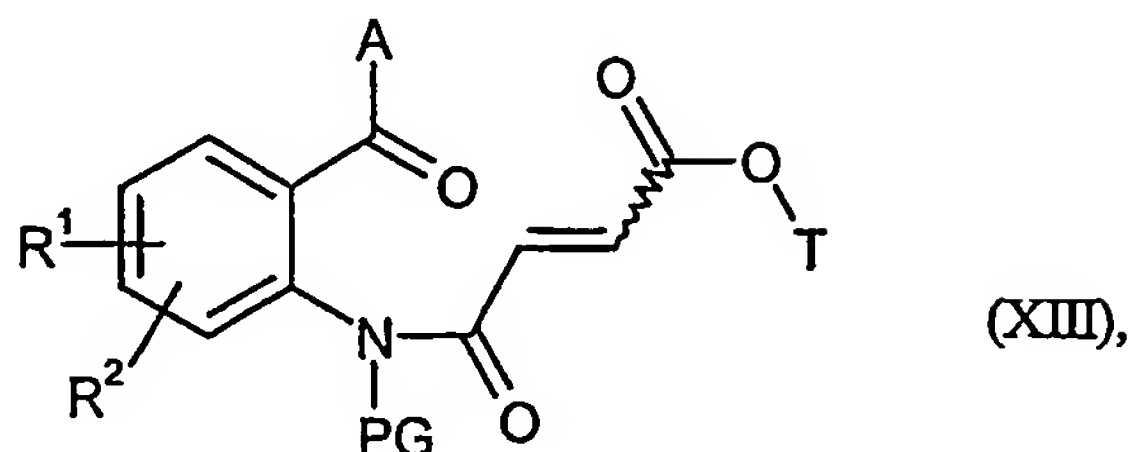
überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Ver-

15 bindung der Formel (XII)



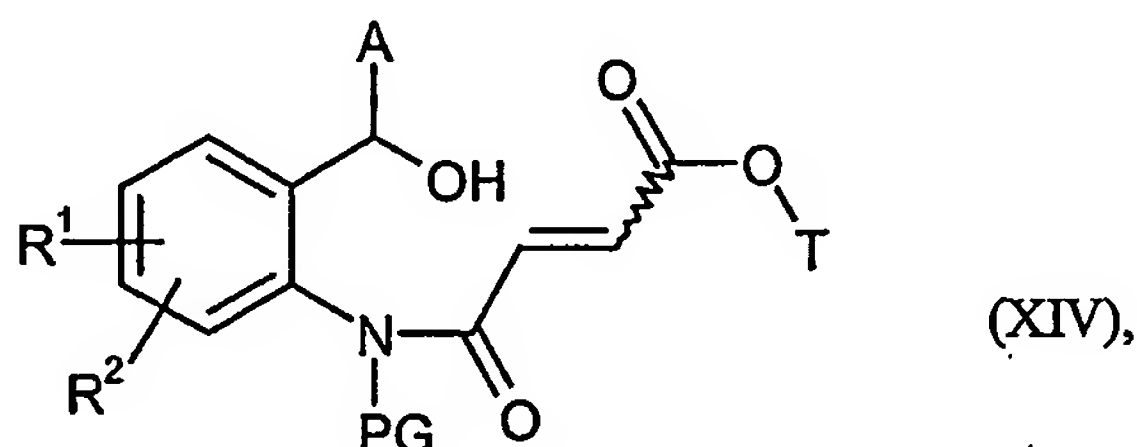
in welcher T die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (XIII)



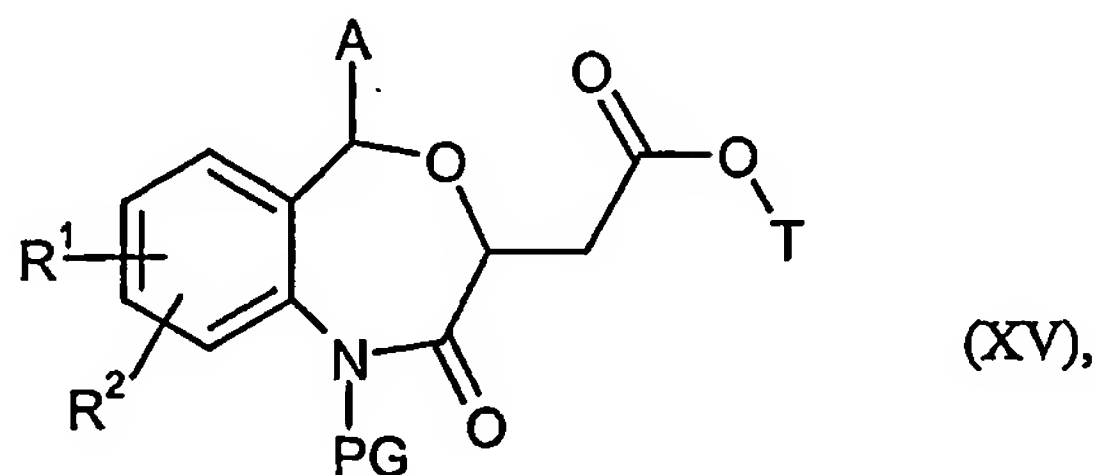
in welcher A, T, PG, R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 umgesetzt [vgl. z.B. Miki et al., *J. Med. Chem.* 45 (20), 4571-4580 (2002)], sodann in einem inerten Lösungsmittel mit Hilfe eines Borhydrids, wie beispielsweise Natriumborhydrid, selektiv zu Verbindungen der Formel (XIV)



in welcher A, T, PG, R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 10 reduziert [vgl. z.B. Miki et al., *Bioorg. Med. Chem.* 10, 401-414 (2002)], anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (XV)



in welcher R¹, R², A, T und PG jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

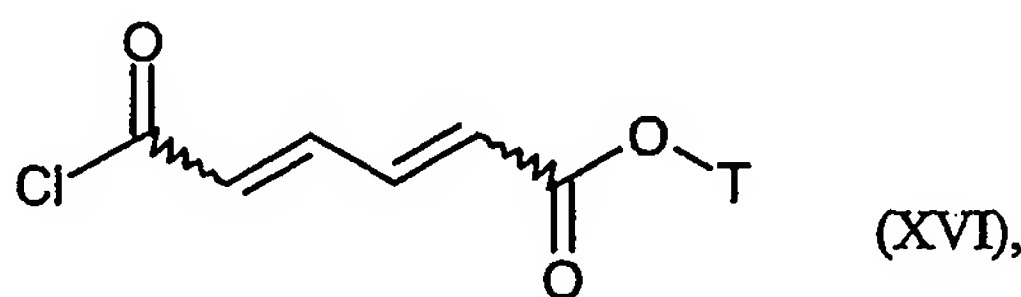
- cyclisiert [vgl. z.B. Miki et al., *J. Med. Chem.* 45 (20), 4571-4580 (2002)] und abschließend die
 15 Amino-Schutzgruppe nach literaturüblichen Methoden wieder abspaltet. Die Cyclisierung (XIV)

→ (XV) kann ganz oder teilweise auch schon *in situ* bei der beschriebenen Borhydrid-Reduktion der Verbindung der Formel (XIII) eintreten.

Die Verbindungen der Formeln (IV), (VII), (IX), (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher X für S oder N-R⁵ steht, können ausgehend von Verbindungen der Formel (XI), (XIII) oder (XIV) durch entsprechende literaturbekannte Transformationen der Carbonyl- bzw. Hydroxygruppe und weitere Umsetzung analog zur oben beschriebenen Reaktionssequenz hergestellt werden.

- Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher n für die Zahl 2 oder 3 steht, können ausgehend von Verbindungen der Formel (II), (III), (V) oder (VI), in welchen n jeweils für die Zahl 1 steht, durch literaturbekannte Methoden zur Homologisierung von Carbonylverbindungen (z.B. Arndt-Eistert-, Wittig-, Horner-Reaktion) und weitere Umsetzung analog zur oben beschriebenen Reaktionssequenz hergestellt werden. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher n für die Zahl 3 steht, können auch ausgehend von einer Verbindung der Formel (XI) über eine zum
10 Verfahrensschritt (XI) + (XII) → (XIII) analoge Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (XVI)
15 (XVI)

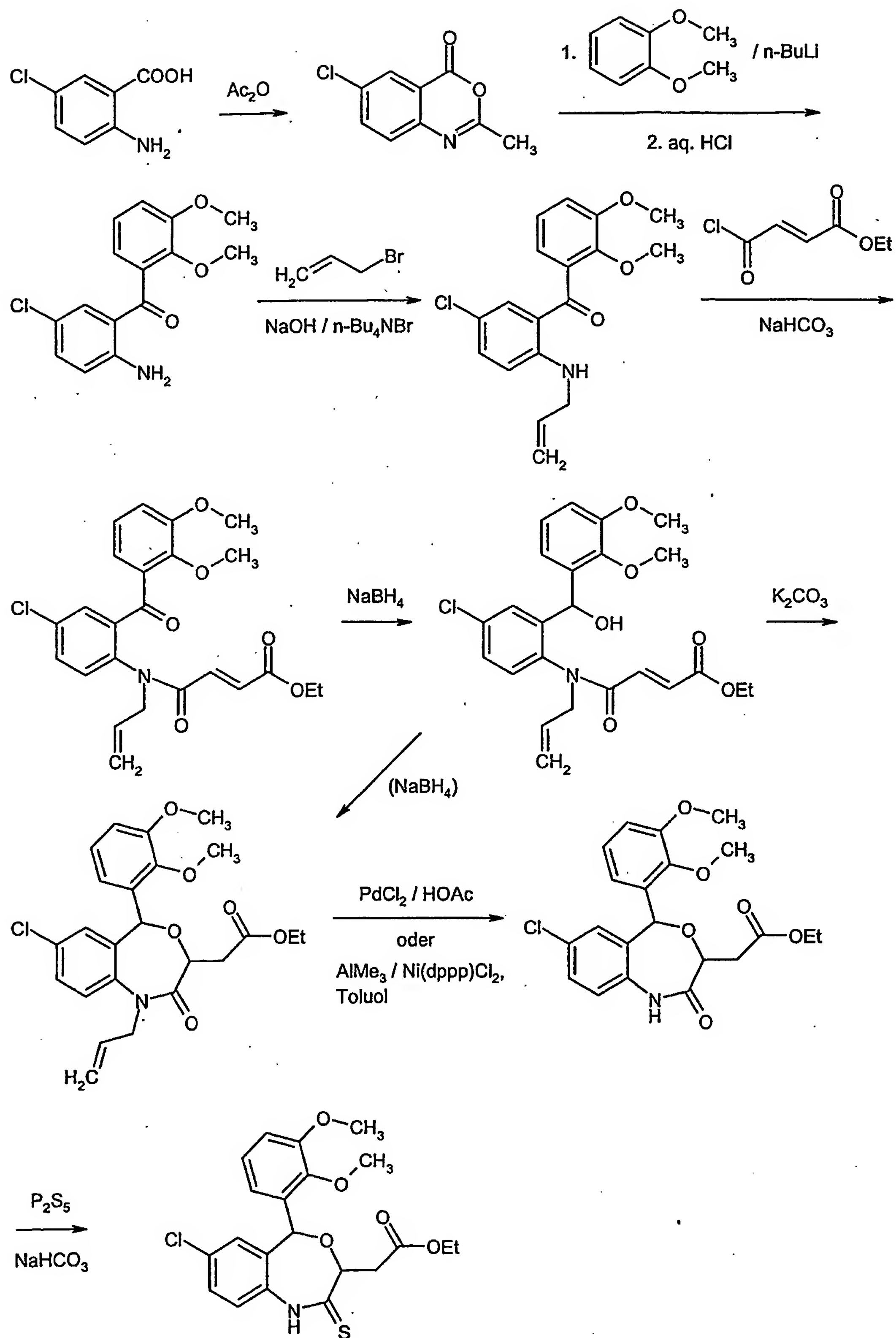


in welcher T die oben angegebene Bedeutung hat,

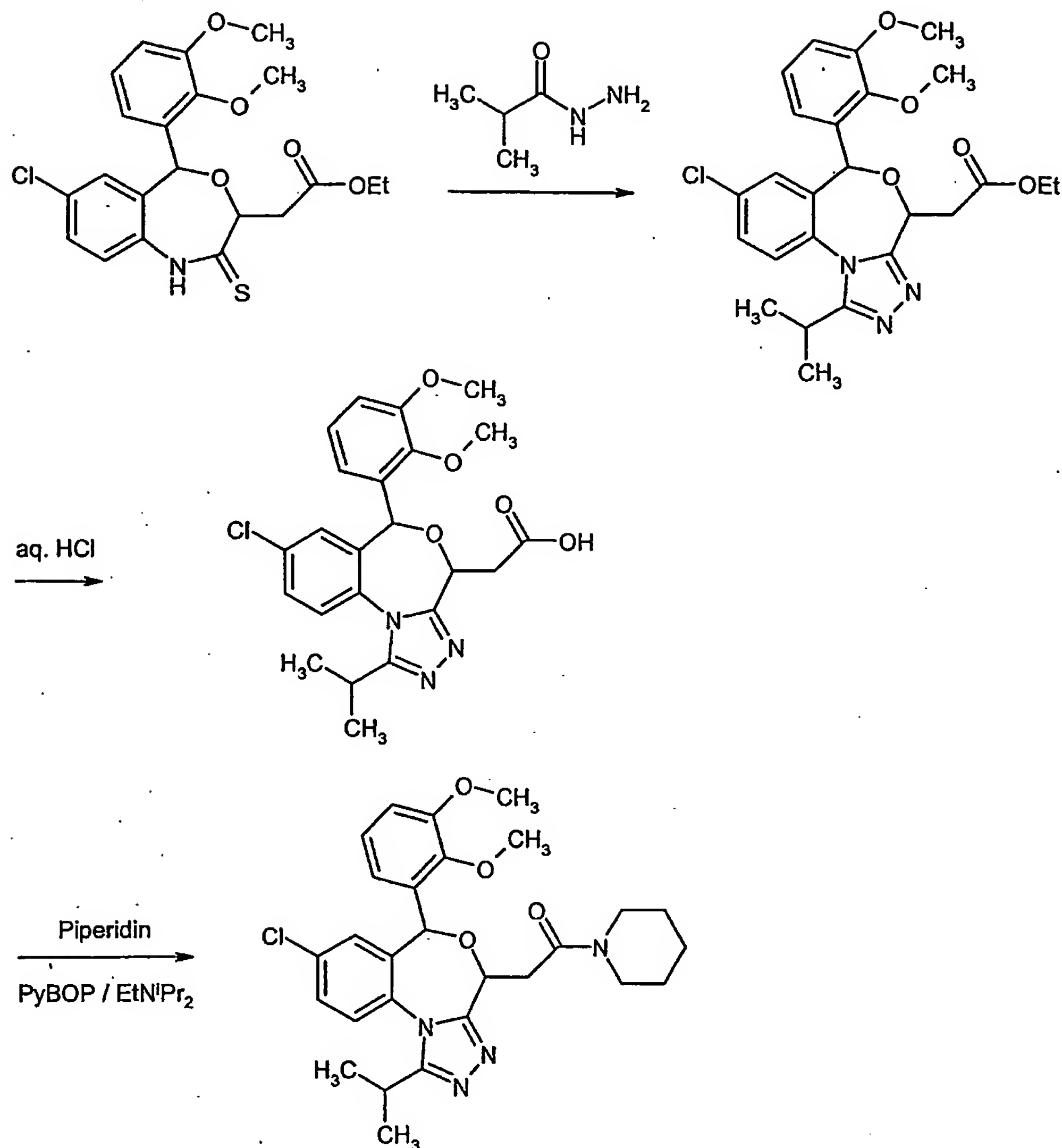
- nachfolgende Reduktion der Ketogruppe [analog zu (XIII) → (XIV)], Cyclisierung über 1,5-
20 Addition an das Dienoat-System, Hydrierung der verbleibenden Doppelbindung und weitere Umsetzung analog zur zuvor beschriebenen Reaktionssequenz hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata veranschaulicht werden:

Schema 1



Schema 2



[Abkürzungen: Ac_2O = Acetanhydrid; aq. = wässrig; dppp = 1,3-Bis-(diphenylphosphino)-propan; Et = Ethyl; HOAc = Essigsäure; Me = Methyl; ^iPr = Isopropyl; n-Bu = n-Butyl; PyBOP = Benzo-
 5 triazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren der Squalen-Synthase und inhibieren die Cholesterin-Biosynthese. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Senkung des Cholesterin-Spiegels und des Triglycerid-Spiegels im Blut. Sie können
 10 deshalb zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die

erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (obesity) verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Er-
10 krankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine er-
15 findungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidationshemmer oder anti-entzündlich wirkende Ver-
20 bindungen. Kombinationen mit diesen Wirkstoffen eignen sich bevorzugt zur Behandlung von Dyslipidämien, kombinierten Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien oder Hypertriglyceridämien.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herz-
erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar sowie bei peripheren arteriellen Erkrankungen.

- 25 Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin. Cholesterin-Absorptionshemmer sind z.B. Cholestyramine oder Ezetimibe; HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen sind z.B. Fibrate, Niacin, PPAR-Agonisten, IBAT-, MTP- und CETP-Inhibitoren. Anti-entzündlich wirkende Verbindungen sind z.B. Aspirin.

- 30 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist außerdem die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidämie, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus.

Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendami-state, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin. Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 10 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 15

- 20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.
- 25

- Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.
- 30

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 15 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und 20 zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren 25 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse 30 und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

| | |
|----------------|--|
| CI | chemische Ionisation (bei MS) |
| DCI | direkte chemische Ionisation (bei MS) |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| d. Th. | der Theorie (bei Ausbeute) |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (bei MS) |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| GC/MS | Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| h | Stunde(n) |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| LC/MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| min. | Minute(n) |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| PyBOP | Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium- Hexafluorophosphat |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |

LC/MS-, GC/MS- und HPLC-Methoden:**5 Methode 1:**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2:

- 10 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6:

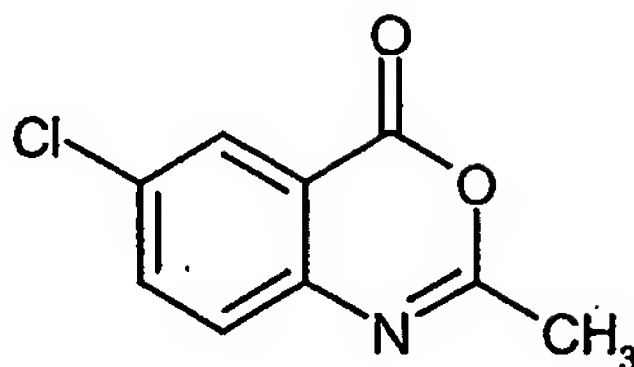
Instrument: Micromass GCT, GC 6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 7:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 125 mm x 4 mm, 5 μ m; Eluent A: 4 Flaschen PIC B7 / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; PIC B7: Heptansulfonsäure von Millipore/Waters Corp.; Gradient: 0.0 min 2% B → 1 min 2% B → 9 min 90% B → 13 min 90% B; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:Beispiel 1A

6-Chlor-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on



- 5 Eine Mischung aus 9.42 g 2-Amino-5-chlorbenzoesäure (54.9 mmol) und 31.1 ml Essigsäureanhydrid (33.6 g, 329 mmol) wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit 50 ml Diethylether nachgewaschen. Man erhält 9.01 g (83 % d. Th.) des Produkts.

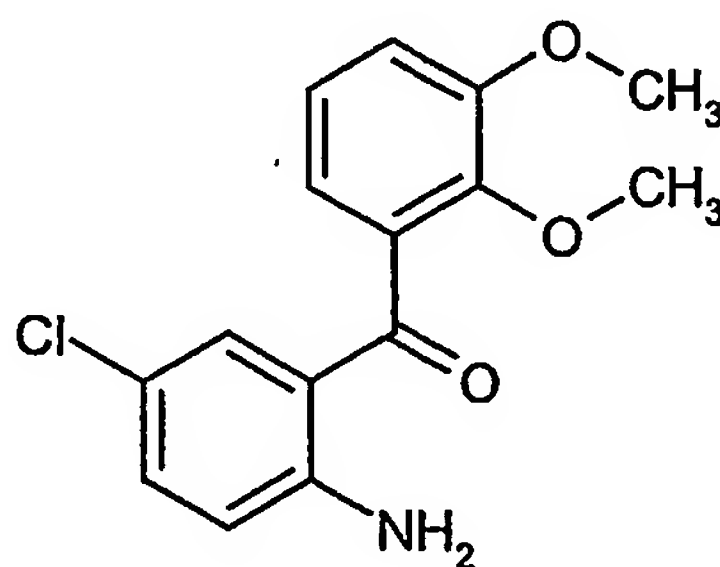
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.32 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

- 10 MS (EI): m/z = 195 $[\text{M}]^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 3.97 min.

Beispiel 2A

(2-Amino-5-chlorphenyl)(2,3-dimethoxyphenyl)methanon



- 15 Unter Argon werden 9.07 ml Veratrol (9.28 g, 47.4 mmol) in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C werden langsam 22.0 ml *n*-Butyllithium (3.53 g, 55.0 mmol; 1.6 M Lösung in Hexan) hinzugegeben. Nach 30 min. wird diese Suspension bei 0°C zu 9.28 g der Verbindung aus Beispiel 1A in 40 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 30 min. wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 48 ml Ethanol und 20 ml Wasser aufgenommen, mit 32 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Es werden 100 ml Wasser hinzu-
- 20

gegeben, und dann wird dreimal mit je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Natronlauge und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (je 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel:
5 Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Es werden 6.53 g (47 % d. Th.) des Produkts erhalten.

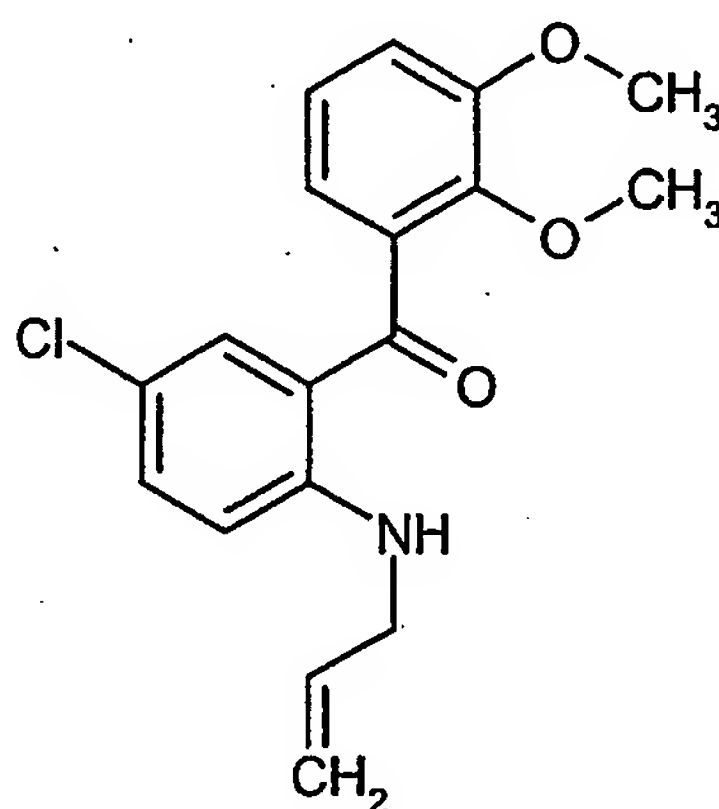
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.62 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.52 (s, 2H).

MS (CI): m/z = 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.79 min.

10 Beispiel 3A

[2-(Allylamino)-5-chlorphenyl](2,3-dimethoxyphenyl)methanon



Unter Argon werden zu 3.00 g der Verbindung aus Beispiel 2A (10.3 mmol) in 60 ml Tetrahydrofuran 33.2 mg Tetra-*n*-butylammoniumbromid (0.10 mmol) und 1.65 g Natriumhydroxid
15 (41.1 mmol) gegeben. Nach 5 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 2.67 ml Allylbromid (3.73 g, 30.9 mmol) hinzugegeben, und der Ansatz wird zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 150 ml Essigsäureethylester hinzugegeben, und es wird mit 150 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule
20 chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Methylenchlorid 1:1). Es werden 3.25 g (90 % d. Th.) des Produkts erhalten.

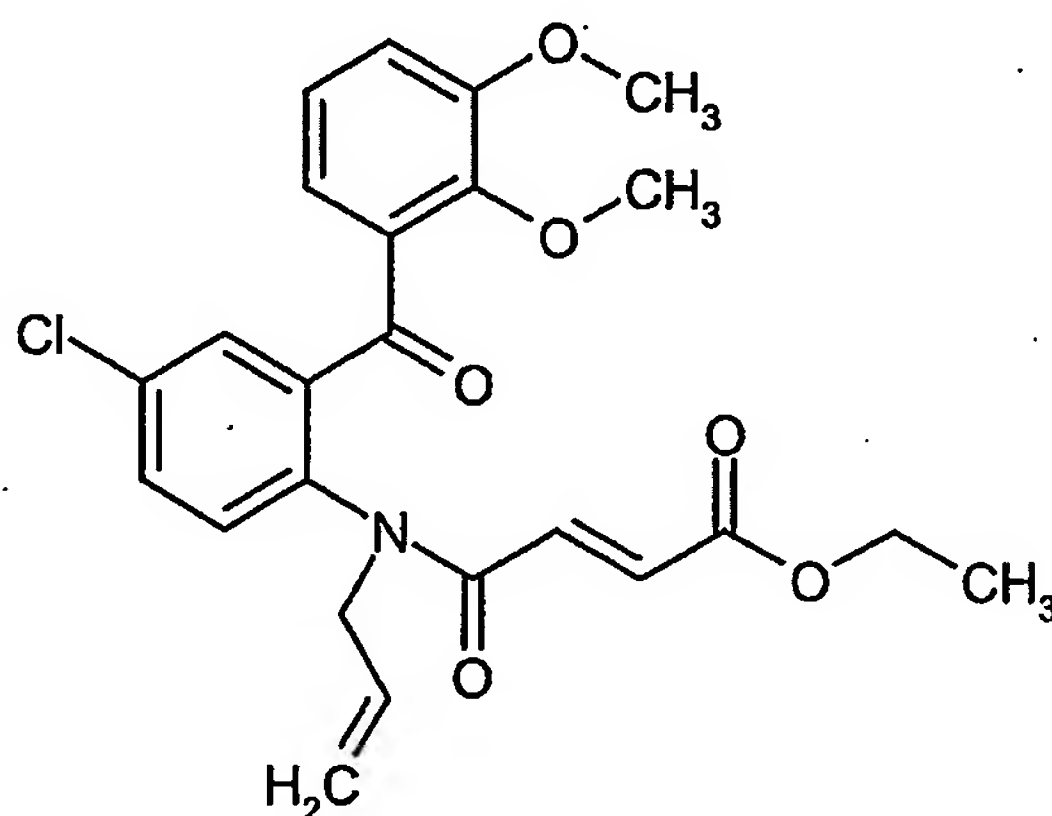
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.63 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 2H), 5.20 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.91-6.05 (ddt, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.95 (t, 1H).

MS (CI): m/z = 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 HPLC (Methode 1): R_t = 5.36 min.

Beispiel 4A

(2E)-4-{Allyl[4-chlor-2-(2,3-dimethoxybenzoyl)phenyl]amino}-4-oxobut-2-ensäureethylester



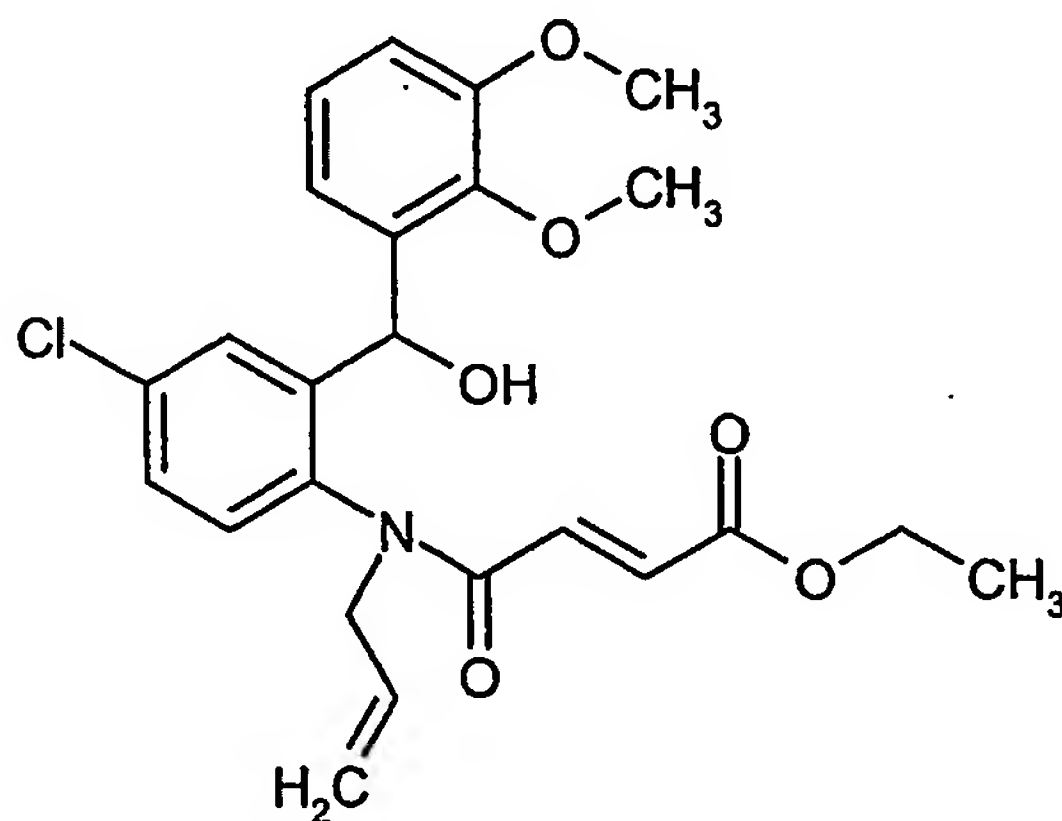
2.92 g der Verbindung aus Beispiel 3A (8.80 mmol) werden in 50 ml Essigsäureethylester gelöst.
10 Dazu werden 1.11 g Natriumhydrogencarbonat (13.2 mmol) und 1.57 g 3-Chlorcarbonylacrylsäureethylester (9.68 mmol) [Darstellung analog *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 3356-3357 (1948)] gegeben. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 50 ml Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit 75 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rück-
15 stand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1). Es werden 3.58 g (89 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (CI): m/z = 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.10 min.

Beispiel 5A

(2*E*)-4-(Allyl{4-chlor-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methyl]phenyl}amino)-4-oxobut-2-ensäureethylester (*racemisch*)

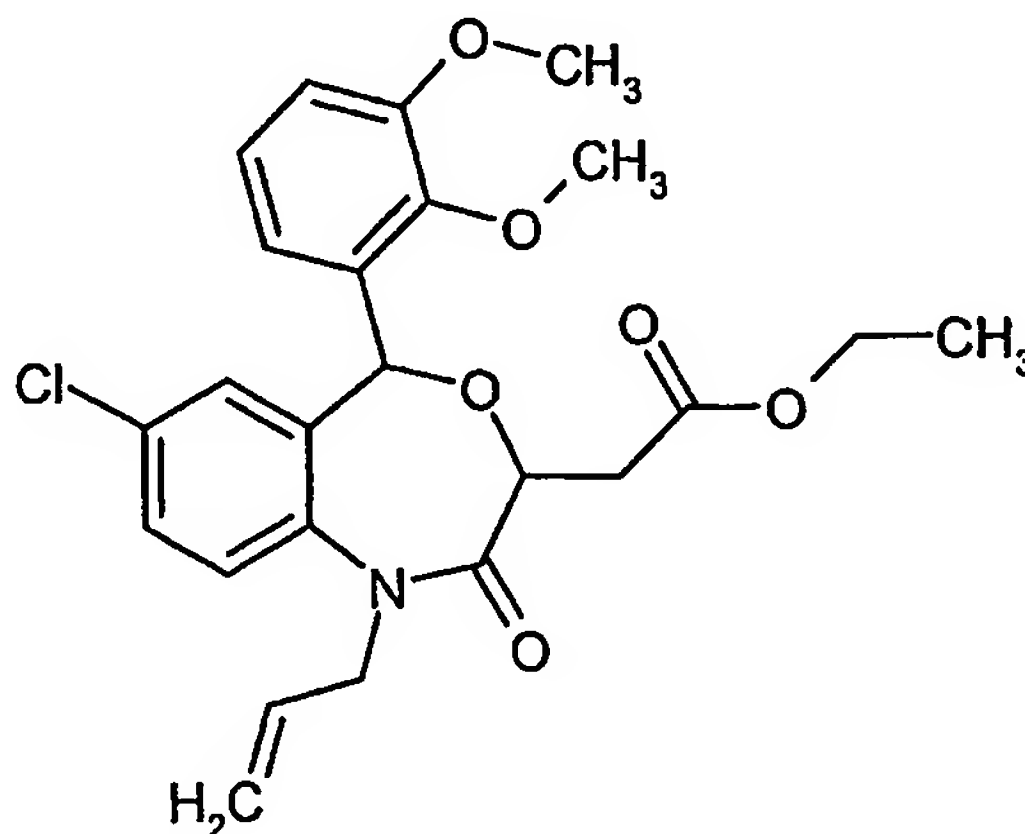


- 5 Zu 3.53 g der Verbindung aus Beispiel 4A (7.72 mmol) in 70 ml Ethanol werden 160 mg Natriumborhydrid (4.24 mmol) gegeben. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 150 ml Essigsäureethylester versetzt. Dann wird mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 3.45 g des Rohprodukts (56 % Reinheit, 54 % d. Th.), welches
- 10 ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

LC/MS (Methode 3): $m/z = 460.2$ $[M+H]^+$.

Beispiel 6A

[1-Allyl-7-chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)



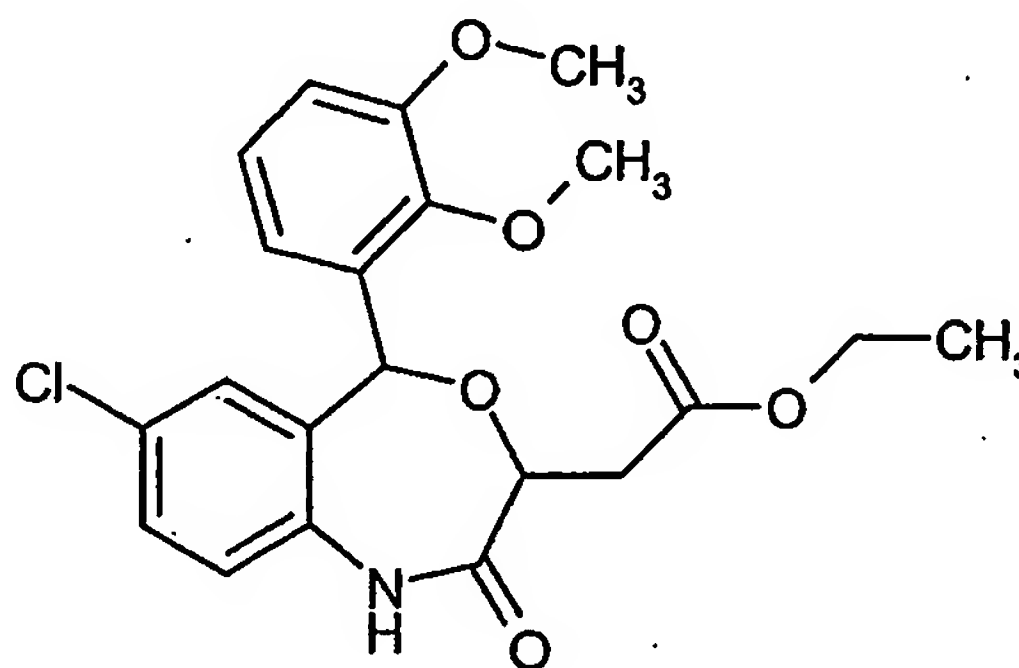
Zu 3.46 g der Verbindung aus Beispiel 5A (7.51 mmol) in 70 ml Ethanol werden 1.04 g Kaliumcarbonat (7.51 mmol) gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht werden 100 ml Essigsäureethylester hinzugegeben. Es wird mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1 % Ameisensäure, Gradient 10:90 → 95:5). Es werden 2.40 g (69 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): $m/z = 460.2 [M+H]^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.25$ und 5.36 min.

10 Beispiel 7A

[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)



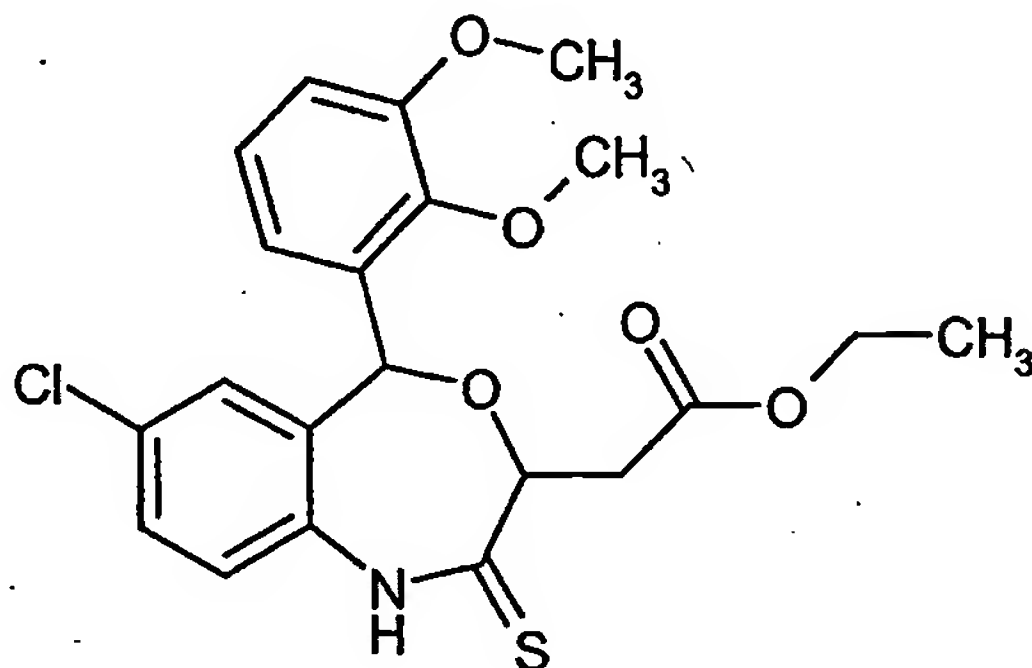
Zu 2.38 g der Verbindung aus Beispiel 6A (5.18 mmol) in 20 ml Essigsäure werden 0.2 g Palladiumdichlorid (1 mmol) gegeben. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt. Es wird dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1). Es werden 1.34 g (56% d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (CI): $m/z = 419.9 [M+H]^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ und 4.88 min.

Beispiel 8A

[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)



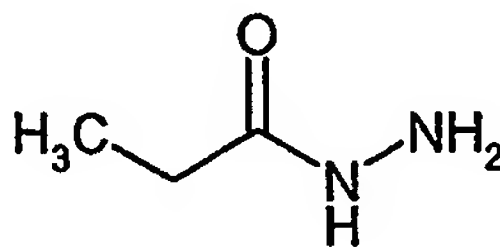
- 5 Zu 400 mg der Verbindung aus Beispiel 7A (0.95 mmol) in 12 ml 1,2-Dimethoxyethan werden 120 mg Natriumhydrogencarbonat (1.43 mmol) und 232 mg Diphosphorpentasulfid (1.05 mmol) gegeben. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Es werden 380 mg (92 % d.
- 10 Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): $m/z = 436.2 [M+H]^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.14$ und 5.19 min.

Beispiel 9A

Propanoylhydrazid

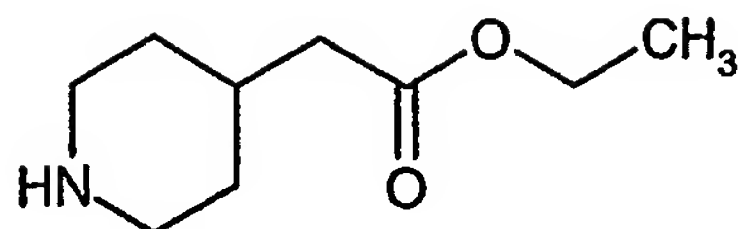


15

10.0 g Hydrazinhydrat (200 mmol) werden zum Sieden erhitzt. Dazu werden langsam 19.8 ml Propionsäureethylester (17.0 g, 166 mmol) gegeben. Der Ansatz wird 8 h unter Rückfluss erhitzt. Durch fraktionierende Destillation (120°C / 13 mbar) erhält man 7.66 g (44% d. Th.) des Produkts.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.99$ (t, 3H), 2.01 (q, 2H), 4.10 (br. s, 2H), 8.89 (br. s, 1 H).

- 20 GC/MS (Methode 6): $R_t = 3.52$ min., $m/z = 89 [M+H]^+$.

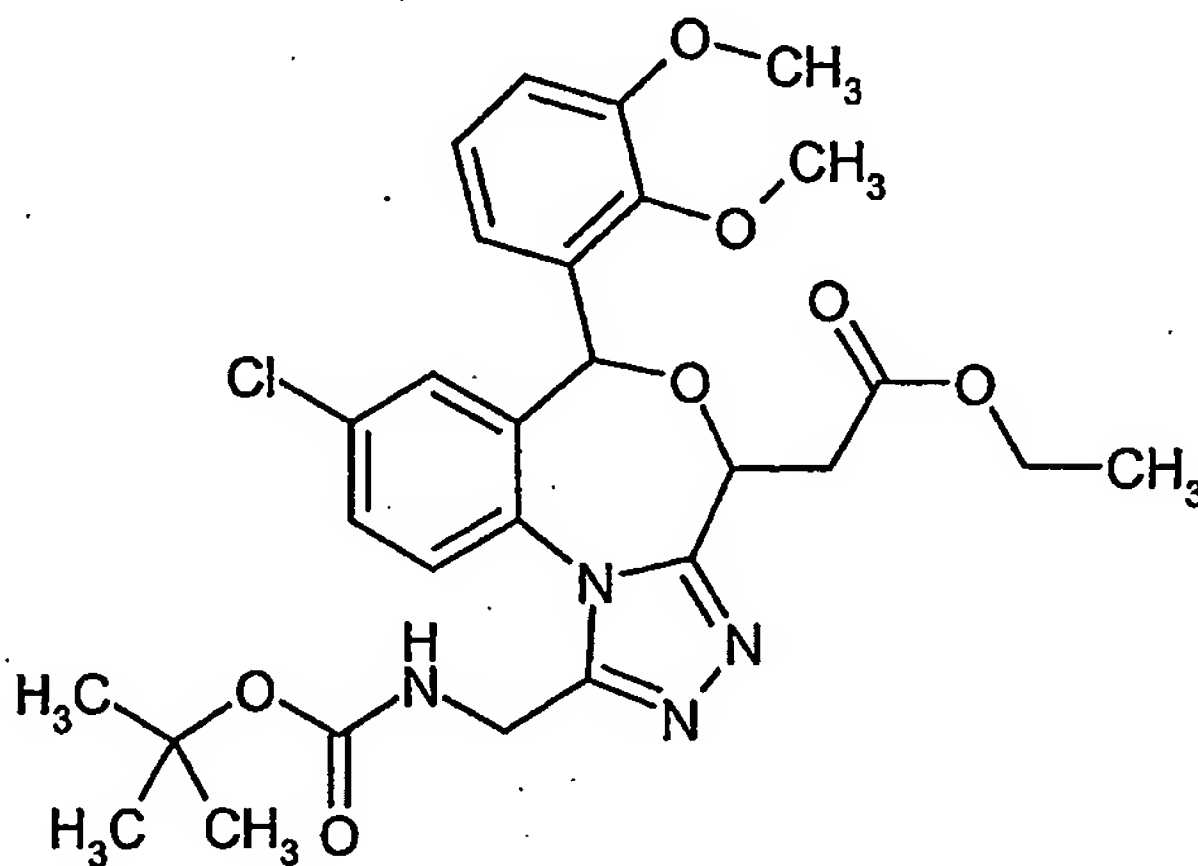
Beispiel 10A**4-Piperidylessigsäureethylester**

2.0 g 4-Pyridylessigsäureethylester in 20 ml Ethanol werden mit 400 mg Palladium-Schwarz (20
5 Gew.-%) versetzt, mit 1 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und bei 3 bar über 2 Tage bei Raum-
temperatur hydriert. Feststoffe werden über Kieselgur abgesaugt, und das Lösungsmittel des
Filtrats wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäureethylester
und 50 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 1 N Natronlauge auf pH 13 einge-
stellt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
10 Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird bei vermindertem
Druck entfernt. Man erhält 1.21 g (58 % d. Th.) des Produkts.

GC/MS (Methode 6): $R_t = 5.93$ min., $m/z = 172$ $[M+H]^+$.

Beispiel 11A

[1-{{{*tert.*-Butoxycarbonyl}amino}methyl}-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]-
15 triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure-ethylester



Eine Lösung von 590 mg (1.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 380 mg (2.03 mmol)
N-tert.-Butoxycarbonylglycinhydrazid [CAS-Nr. 6926-09-6] in 10 ml Dioxan wird über Nacht in
einem Autoklaven auf 140°C erhitzt. Anschliessend wird das Lösungsmittel am Rotationsver-

dampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 149 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

Diastereomergemisch 11A-1:

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.45$ min (59%), $m/z = 573$ $[M+H]^+$; 2.52 min (33%), $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt chromatographisch (Reposol ODS-A, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril (40:60); Fluss: 25 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm). Es werden 63 mg Diastereomer 11A-2 und 41 mg Diastereomer 11A-3 erhalten.

Diastereomer 11A-2, racemisch:

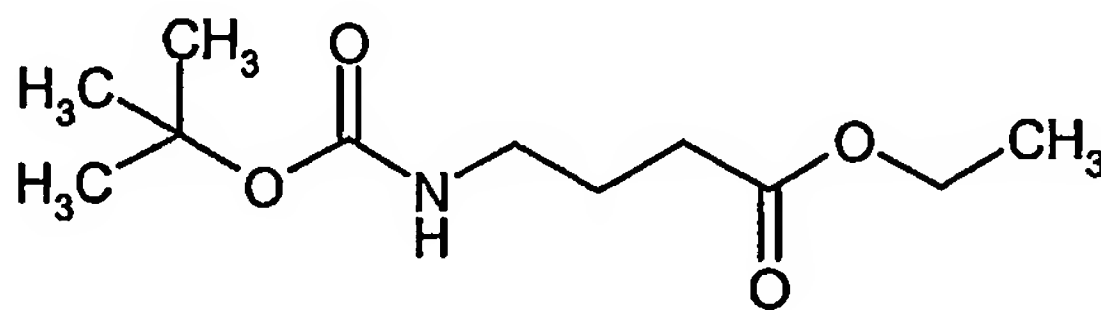
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.83 (breit, 1H), 3.06 (breit, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.44 (breit, 1H), 5.23 (breit, 1H), 6.13 (breit, 1H), 6.58 (breit, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.12 (breit, 1H), 7.33 (breit, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H).

Diastereomer 11A-3, racemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 1.19 (s, 9H), 3.08 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.41 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.89 (dd, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H).

Beispiel 12A

4-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]butansäureethylester



20

1.0 g (6.0 mmol) 4-Aminobuttersäureethylester-Hydrochlorid wird in 0.9 ml (664 mg, 6.6 mmol) Triethylamin und 10 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit 1.37 g (6.3 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 18 Stunden lang. 10 ml 1 N Salzsäure werden hinzugefügt, die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens:

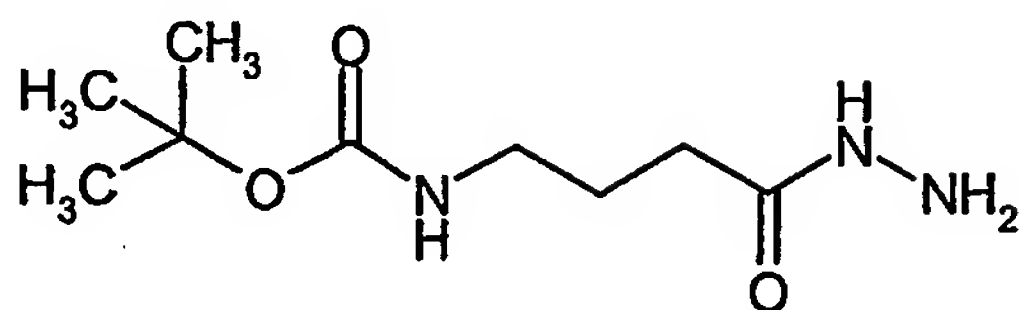
25

Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 450 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung.

MS (ESI): $m/z = 232 [M+H]^+$.

Beispiel 13A

5 *tert.*-Butyl (4-hydrazinyl-4-oxobutyl)carbamate



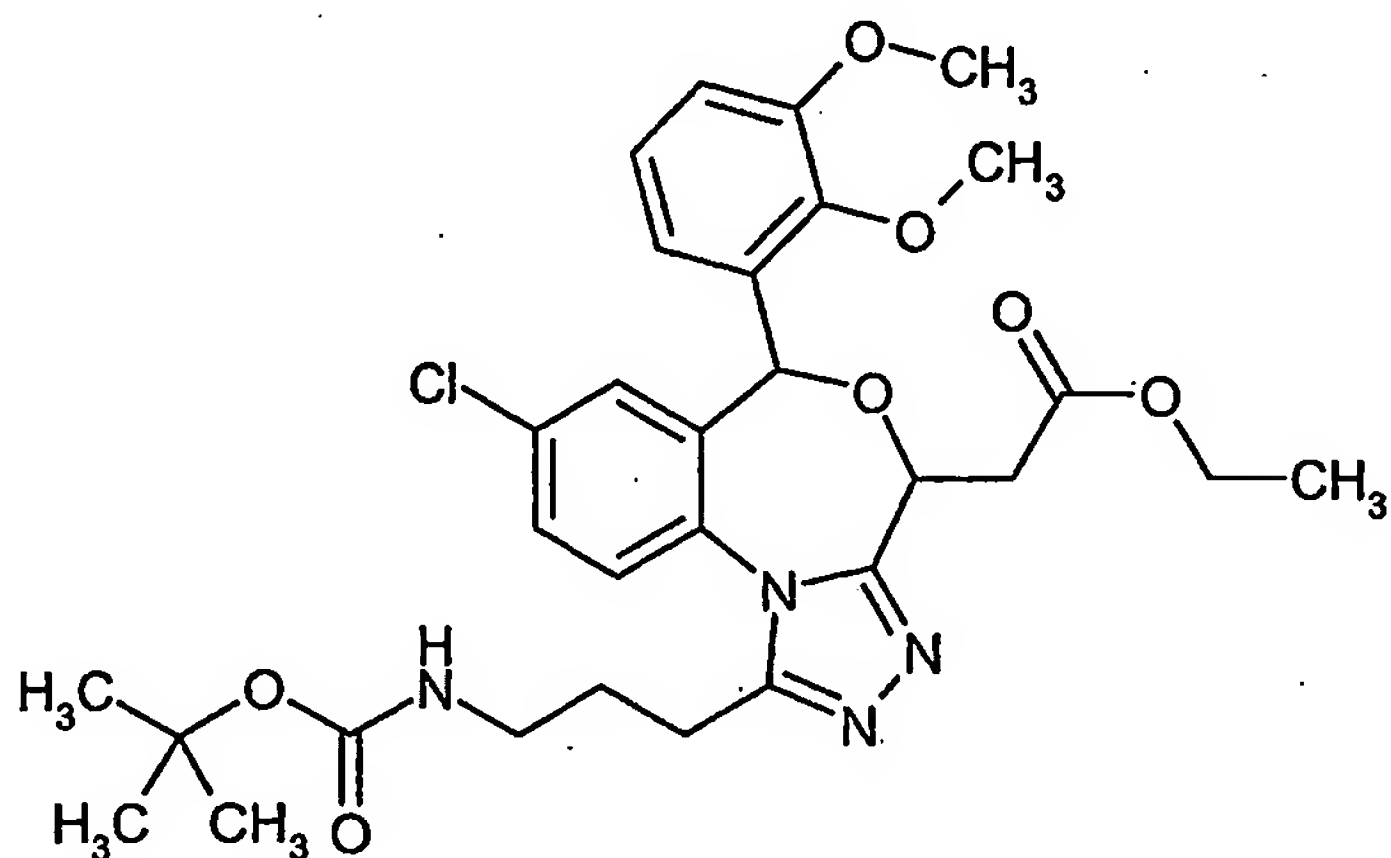
430 mg (1.86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A werden mit 103 mg (2.05 mmol) Hydrazinhydrat und 2 ml Ethanol versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Man fügt erneut 94 mg (1.86 mmol) Hydrazinhydrat hinzu und rührt für weitere 16 Stunden unter Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 147 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.12$ min.

MS (ESI): $m/z = 218 [M+H]^+$.

15 Beispiel 14A

[1-{3-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]propyl}-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



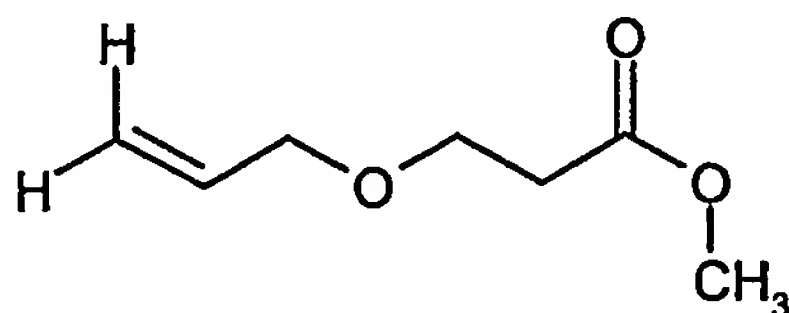
200 mg (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 109 mg (0.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A werden mit 4 ml Dioxan versetzt und 7 Tage lang unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 40 mg (15% d. Th.) der Titel-
5 verbindung.

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.96$ min.

MS (ESI): $m/z = 601$ $[M+H]^+$.

Beispiel 15A

3-(Allyloxy)propanisäuremethylester



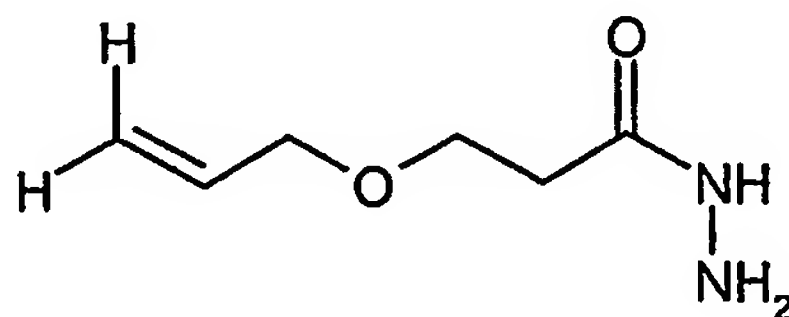
10

1.0 g (7.68 mmol) 3-(Allyloxy)propionsäure wird in 20 ml Aceton gelöst und mit 1.59 g (11.5 mmol) Kaliumcarbonat und 2.4 ml (5.4 g, 38.4 mmol) Iodmethan versetzt. Man erhitzt 5 Stunden lang zum Rückfluss, engt die Reaktionslösung dann im Vakuum ein und nimmt den Rückstand mit 20 ml einer wässrigen 10%-igen Kaliumcarbonat-Lösung auf. Es werden 20 ml Diethylether hinzu-
15 gefügt, die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 877 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung.

GC/MS (Methode 6): $R_t = 3.54$ min., $m/z = 113$ $[M-OCH_3]^+$.

Beispiel 16A

20 3-(Allyloxy)propansäurehydrazid



860 mg (6.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A werden in 10 ml Methanol gelöst. Man gibt 896 mg (17.9 mmol) Hydrazinhydrat hinzu und rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Die Lösung

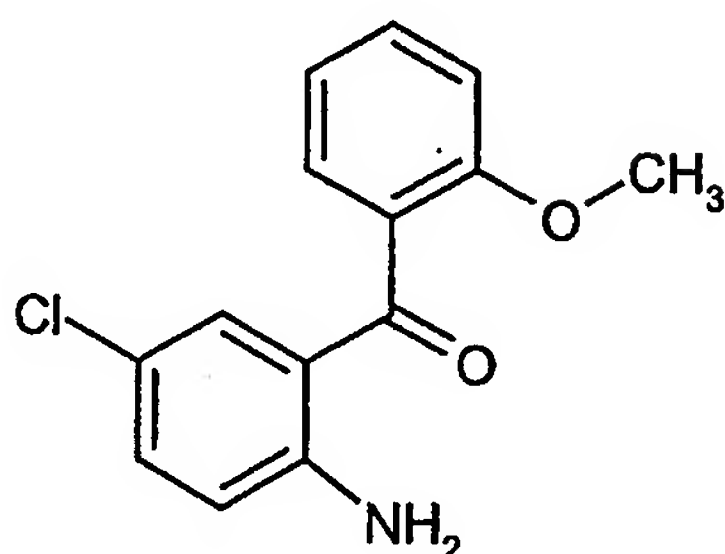
wird eingeeignet und Hydrazin-Reste werden im Vakuum entfernt. Man isoliert 835 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 7): $R_t = 9.68$ min.

MS (DCI): $m/z = 145$ $[M+H]^+$.

5 Beispiel 17A

(2-Amino-5-chlorphenyl)(2-methoxyphenyl)methanon

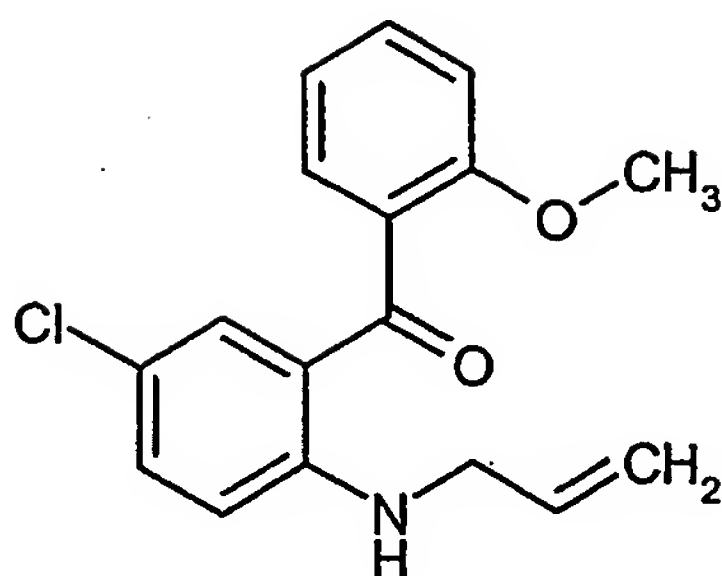


3.00 g (15.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 18.4 ml einer 1 N Lösung von 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran zu. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, setzt dann 10 ml 1 N Salzsäure zu, extrahiert mit 25 ml Essigsäureethylester und engt die organische Phase ein. Der Rückstand wird in 20 ml Ethanol und 10 ml halbkonzentrierter Salzsäure aufgenommen und 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Mit 1 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung wird ein pH-Wert von 9 eingestellt und mit 25 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Man erhält 1.22 g (30% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.34$ min., $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

20 Beispiel 18A

[2-(Allylamino)-5-chlorphenyl](2-methoxyphenyl)methanon



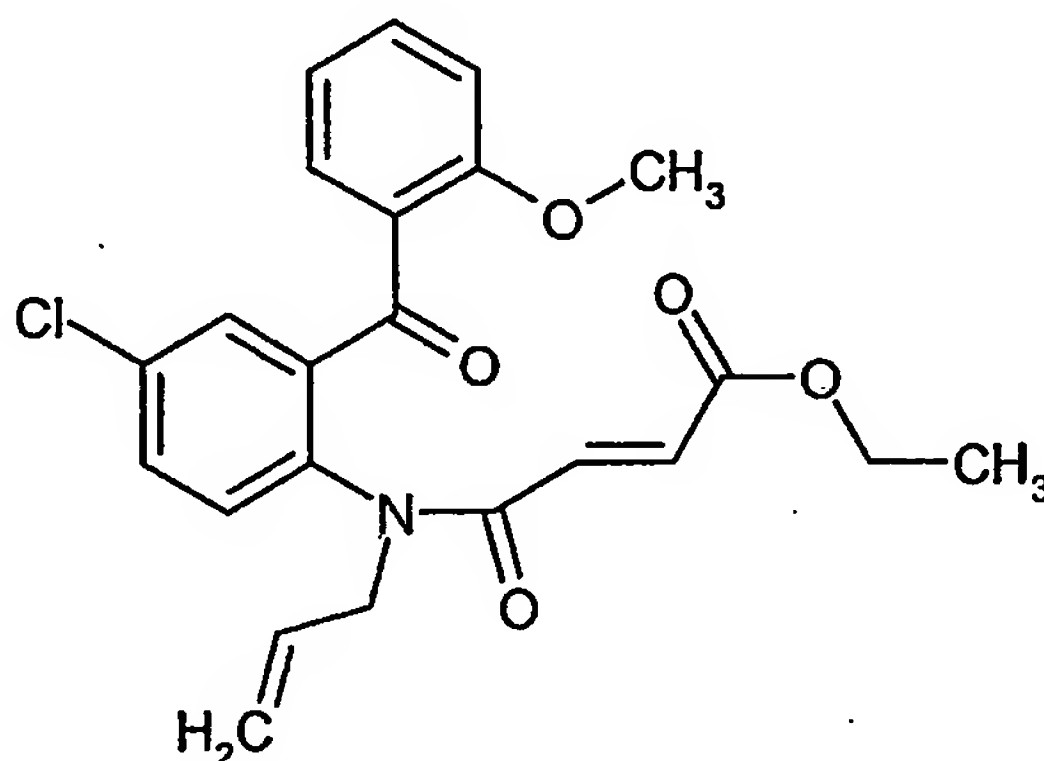
1.53 g (5.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A werden in 35 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 935 mg (23.38 mmol) Natriumhydroxid und 19 mg (0.06 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid versetzt. 1.52 ml (2.12 g, 17.54 mmol) Allylbromid werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung 16 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1). Man erhält 1.02 g (56% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.32$ min.

10 MS (ESI): $m/z = 302$ $[M+H]^+$.

Beispiel 19A

(2E)-4-{Allyl[4-chlor-2-(2-methoxybenzoyl)phenyl]amino}-4-oxobut-2-ensäureethylester



1.0 g (3.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A wird in 10 ml Essigsäureethylester vorgelegt und mit 418 mg (5.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 646 mg (4.0 mmol) (2E)-4-Chlor-4-oxobut-2-ensäureethylester in 10 ml Essigsäureethylester zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und verdünnt dann die Reaktionslösung mit 20 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter

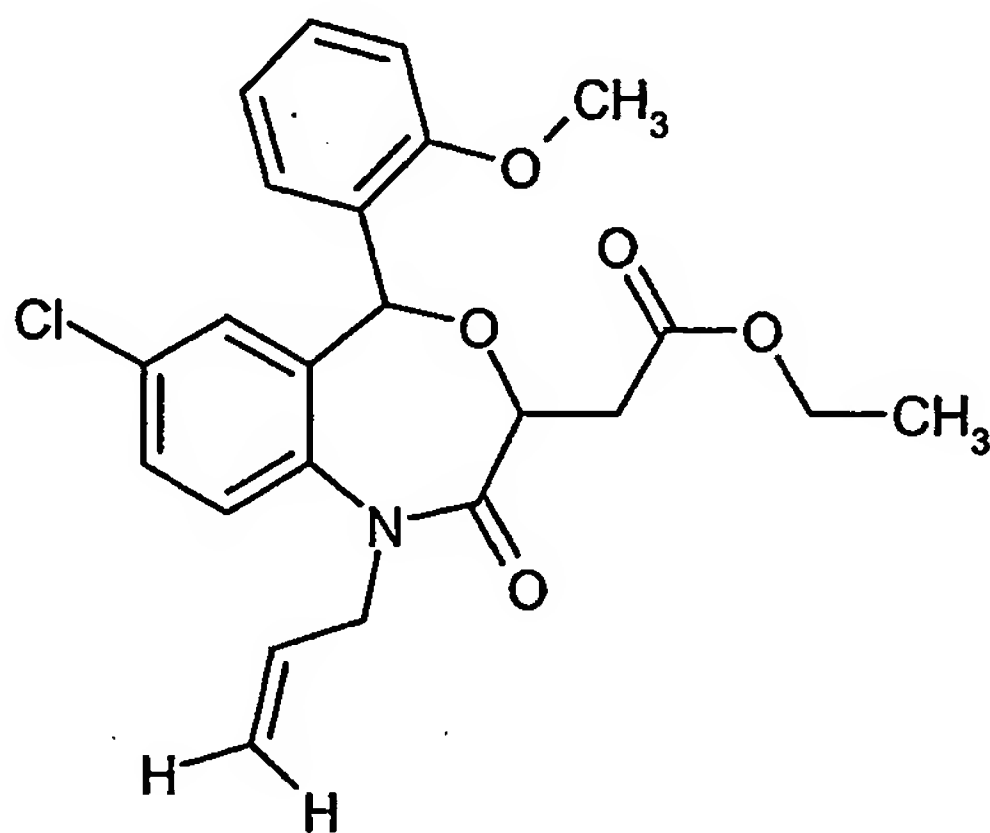
wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Man erhält 1.15 g (81% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.06$ min.

5 MS (ESI): $m/z = 428$ $[M+H]^+$.

Beispiel 20A

[1-Allyl-7-chlor-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerengemisch*)



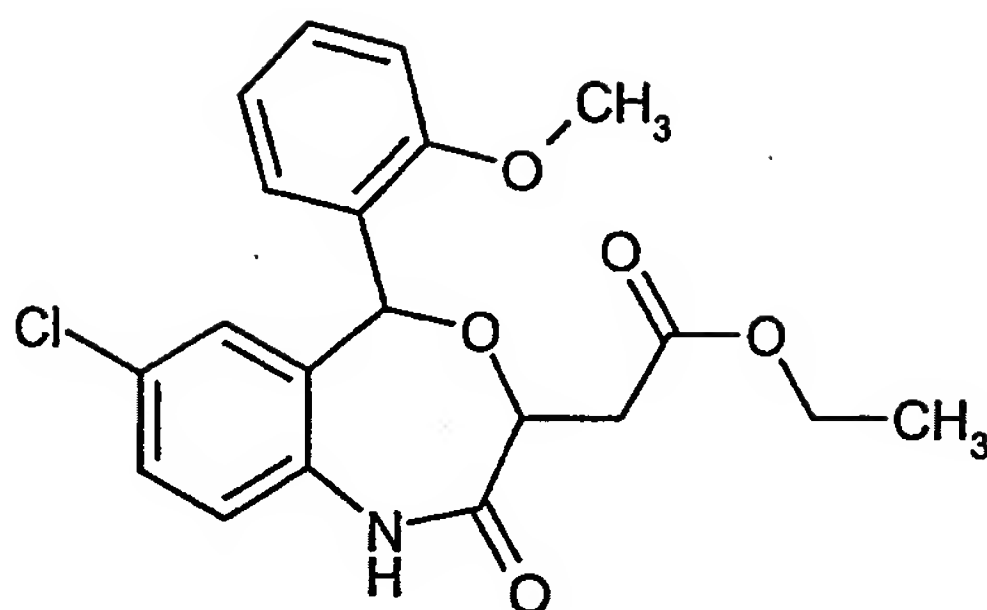
- 10 1.10 g (2.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 20 ml Ethanol gelöst. 53 mg (1.4 mmol) Natriumborhydrid werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung 1 Tag lang bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt 10 ml 1 N Salzsäure zu und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Man erhält 736 mg (67% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.24$ min. (Diastereomer 1) und 5.35 min. (Diastereomer 2)

MS (ESI): $m/z = 430$ $[M+H]^+$.

Beispiel 21A

- 20 [7-Chlor-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerengemisch*)



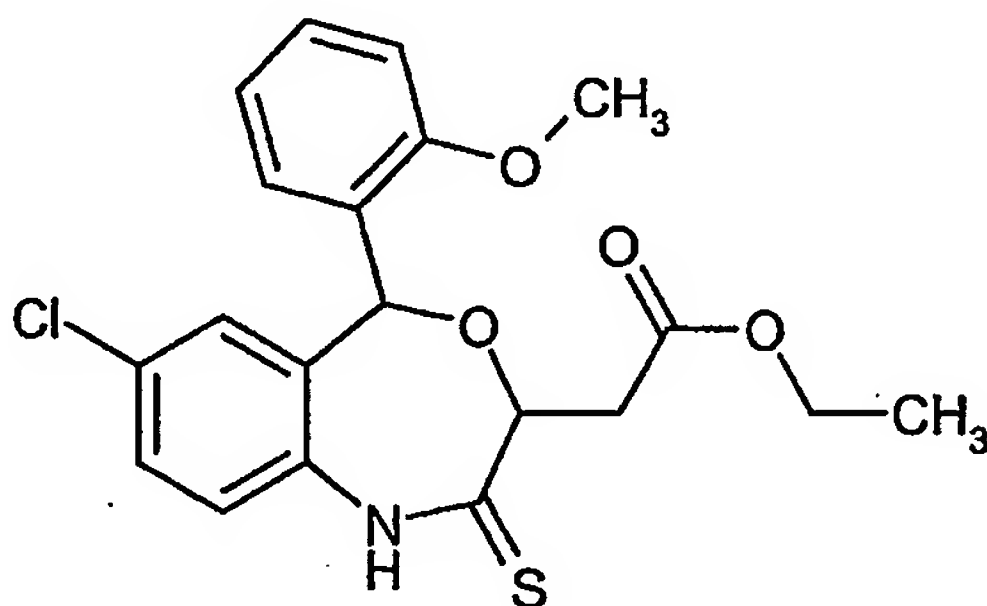
670 mg (1.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in 6 ml Essigsäure vorgelegt. 55 mg (0.3 mmol) Palladium(II)chlorid werden zugegeben und die Reaktionsmischung 36 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20) aufgereinigt. Man erhält 150 mg (25% d. Th.) der Titelverbindung.

10 HPLC (Methode 2): $R_t = 4.79$ min. (Diastereomer 1) und 4.86 min. (Diastereomer 2)

MS (ESI): $m/z = 390$ $[M+H]^+$.

Beispiel 22A

[7-Chlor-5-(2-methoxyphenyl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomeregemisch*)



15

Zu 120 mg (0.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A werden 80 mg (0.4 mmol) Diphosphor-pentasulfid und 40 mg (0.5 mmol) Natriumhydrogencarbonat gegeben. Es werden 4 ml 1,2-Dimethoxyethan hinzugefügt und die Reaktionsmischung 1 Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Es wird anschließend über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt. Man wäscht die organische Phase mit einer gesättigten wässrigen

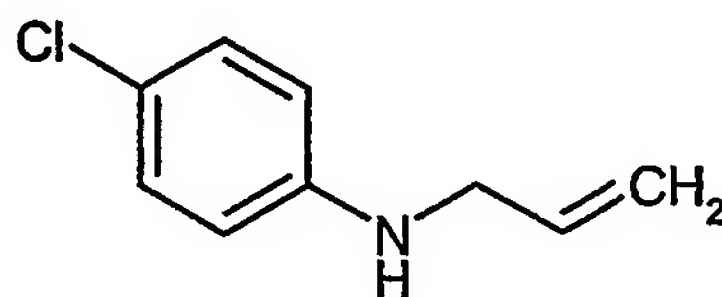
20

Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3). Man erhält 105 mg (82% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.82$ min. (Diastereomer 1) und 2.87 min. (Diastereomer 2), $m/z = 406$ $[M+H]^+$.

Beispiel 23A

N-Allyl-4-chloranilin



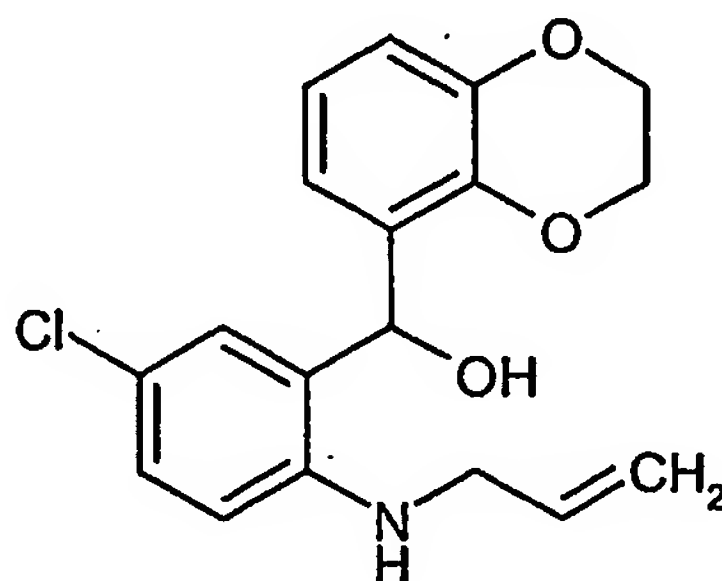
- 10 4.0 g (31.4 mmol) 4-Chloranilin werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5.0 g (125.4 mmol) Natriumhydroxid und 101 mg (0.3 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumbromid versetzt. 4.1 ml (5.7 g, 47.0 mmol) Allylbromid werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung 16 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Man erhält 2.0 g (39% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min.

MS (ESI): $m/z = 168$ $[M+H]^+$.

Beispiel 24A

- 20 [2-(Allylamino)-5-chlorphenyl](2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)methanol



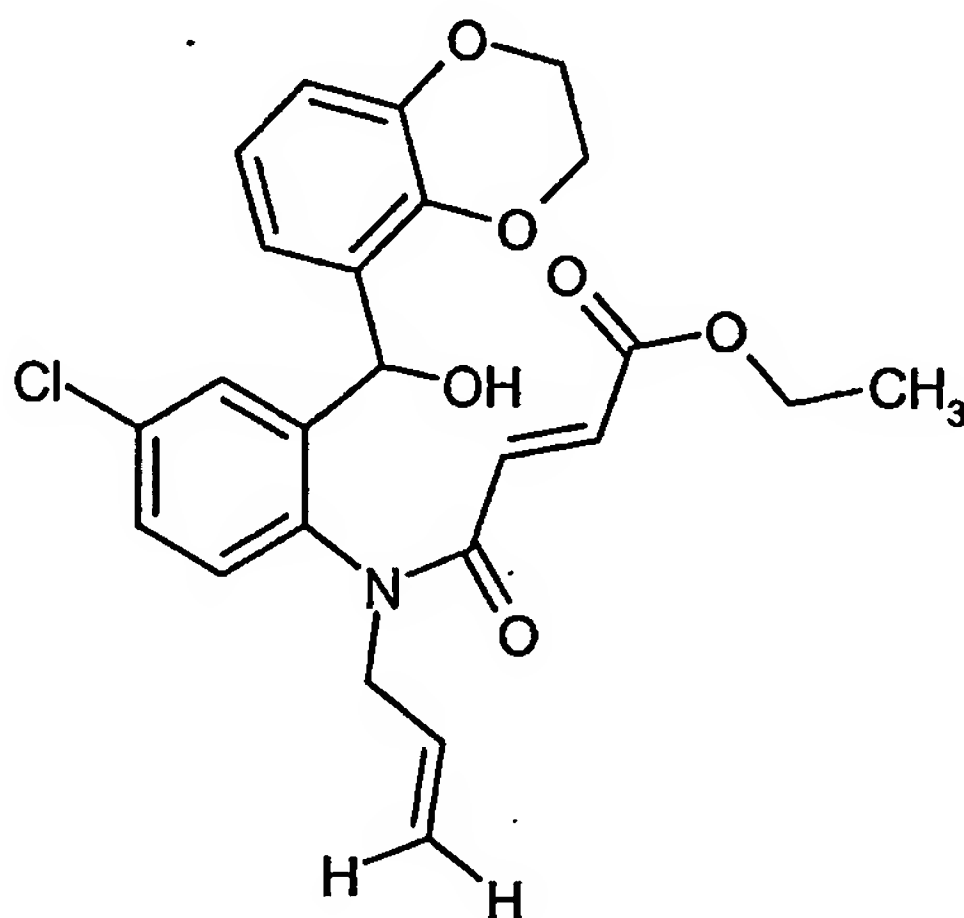
900 mg (5.5 mmol) Bortrichlorid werden in 6 ml Toluol vorgelegt. Eine Lösung von 920 mg (5.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A in 2 ml Toluol wird zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei 90°C. Anschließend wird unter Eisbadkühlung eine Lösung von 901 mg (5.5 mmol) 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehyd und 0.92 ml (666 mg, 6.6 mmol) Triethylamin in 3 ml Toluol zuge-
5 geben. Man rührt 30 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird Wasser hinzugefügt und die Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt. Mit Essigsäureethylester wird extrahiert, die organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Man erhält 450 mg (24% d. Th.) der
10 Titelverbindung.

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.50$ min.

MS (DCI): $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

Beispiel 25A

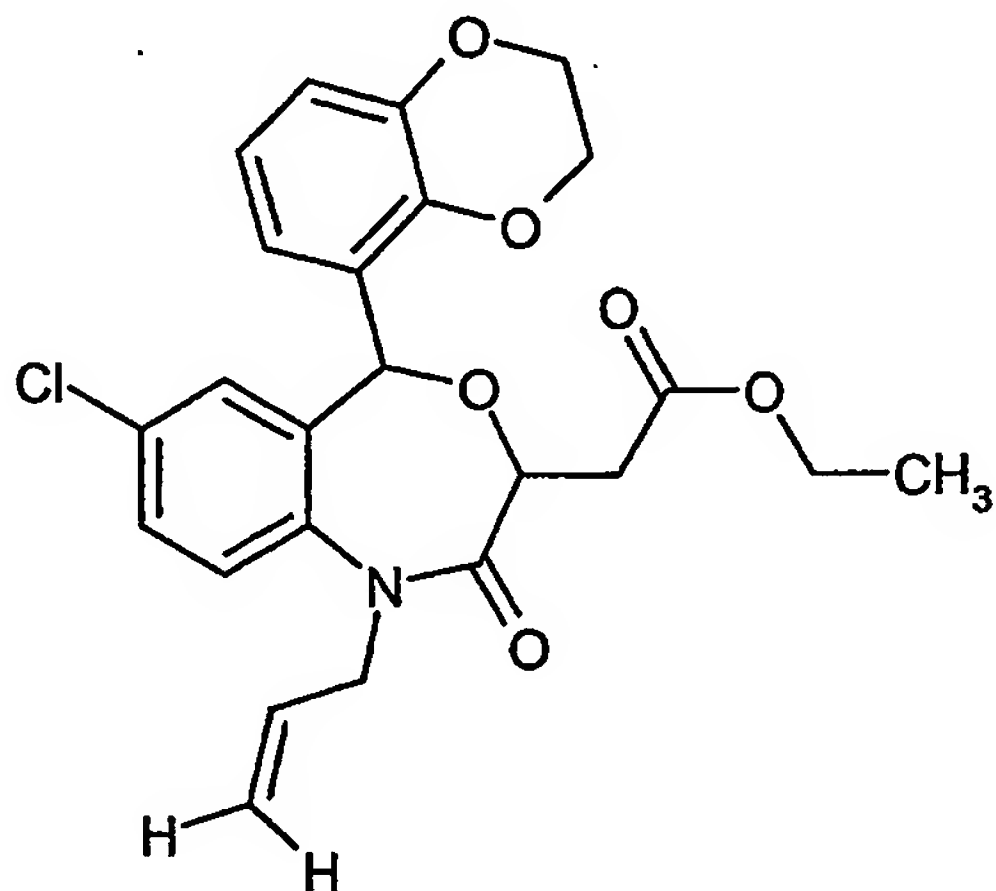
(2E)-4-(Allyl{4-chlor-2-[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl(hydroxy)methyl]phenyl}amino)-4-oxo-
15 but-2-ensäureethylester



400 mg (1.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A werden in 6 ml Essigsäureethylester vorgelegt und mit 180 mg (1.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 646 mg (4.0 mmol) (2E)-4-Chlor-4-oxobut-2-ensäureethylester in 6 ml Essigsäureethylester zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und verdünnt dann die Reaktionslösung mit
20 20 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

Beispiel 26A

[1-Allyl-7-chlor-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerengemisch*)



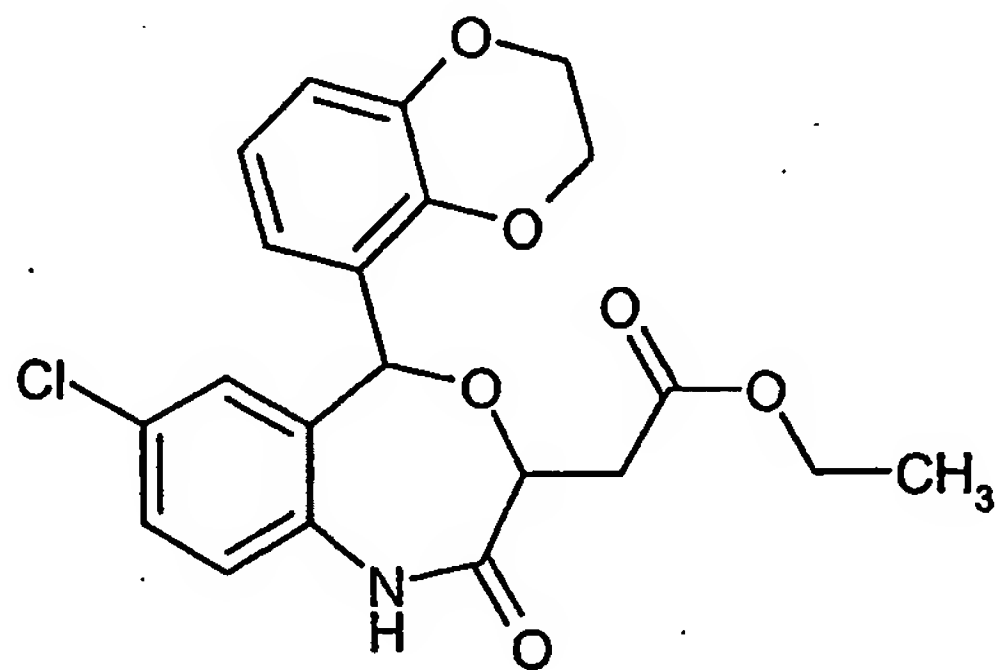
- 5 220 mg (0.48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden in 4 ml Ethanol gelöst. 70 mg (0.48 mmol) Kaliumcarbonat werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt Wasser zu und filtriert den Feststoff ab. Man erhält 165 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 2): R_t = 4.70 min. (Diastereomer 1) und 4.85 min. (Diastereomer 2)

- 10 MS (ESI): m/z = 458 $[M+H]^+$.

Beispiel 27A

[7-Chlor-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerengemisch*)



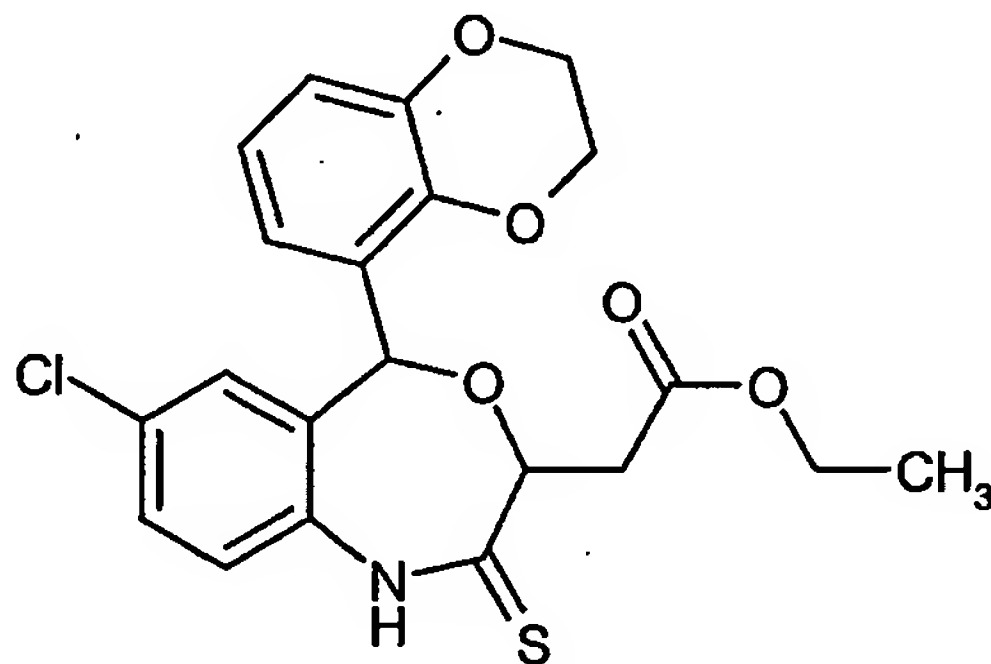
150 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 3 ml Toluol gelöst. Man gibt 7 mg (0.01 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)propannickel(II)chlorid und über einen Zeitraum von 5 Minuten 0.18 ml (26 mg, 0.36 mmol) einer 2 M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol zu. Nach 90 Minuten, 210 Minuten und 240 Minuten werden jeweils weitere 0.03 ml (5 mg, 0.07 mmol) der 2 M Trimethylaluminium-Lösung in Toluol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird dann in 6 ml einer 1:1-Mischung von Essigsäureethylester und einer halbkonzentrierten Kaliumnatriumtartrat-Lösung eingerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3). Man erhält 70 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min.

MS (ESI): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

Beispiel 28A

[7-Chlor-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerengemisch*)

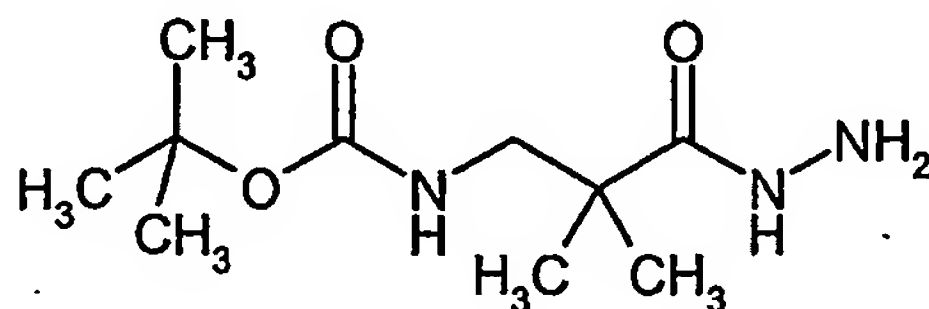


Zu 65 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden 38 mg (0.17 mmol) Diphosphor-pentasulfid und 20 mg (0.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat gegeben. Es werden 2 ml 1,2-Dimethoxyethan hinzugefügt und die Reaktionsmischung 3 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Es wird anschließend über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt. Man wäscht die organische Phase mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Man erhält 57 mg (84% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.60$ min., $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

Beispiel 29A

(3-Hydrazino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)carbaminsäure-*tert.*-butylester



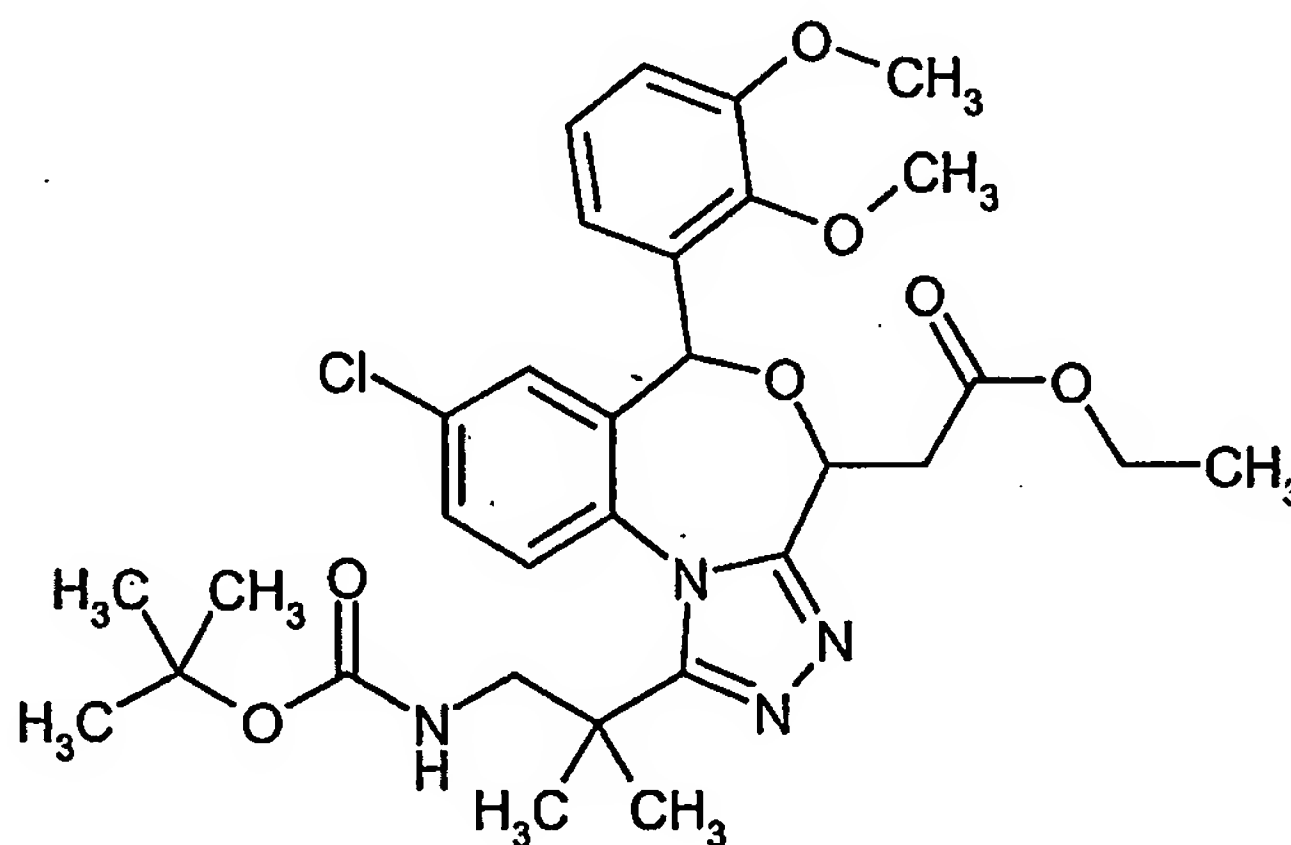
- 5 2.20 g (8.97 mmol) 3-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]-2,2-dimethylpropansäureethylester werden in 2.18 ml (44.8 mmol) Hydrazinhydrat 2 Tage lang unter Rückfluß gerührt. Der Ansatz wird direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 1.09 g (53% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 3.24 (d, 2H), 3.88 (br, 2H), 5.11 (br, 1H), 7.44 (br, 1H).

LC/MS (Methode 5): $R_t = 1.26$ min., $m/z = 232$ $[M+H]^+$.

Beispiel 30A

[1-{2-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]-1,1-dimethylethyl}-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetat-ethylester



15

500 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden mit 424 mg (1.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 5 ml Dioxan 3 Tage lang unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 139 mg (19.7% d. Th.) des

racemischen Diastereomers 30A-1 und 134 mg (19.0% d. Th.) des racemischen Diastereomers 30A-2.

Diastereomer 30A-1, racemisch:

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.04$ min.

5 Diastereomer 30A-2, racemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.18$ (s, 3H und t, 3H), 1.31 (s, 12H), 3.08 (dd, 1H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.56 (t, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H).

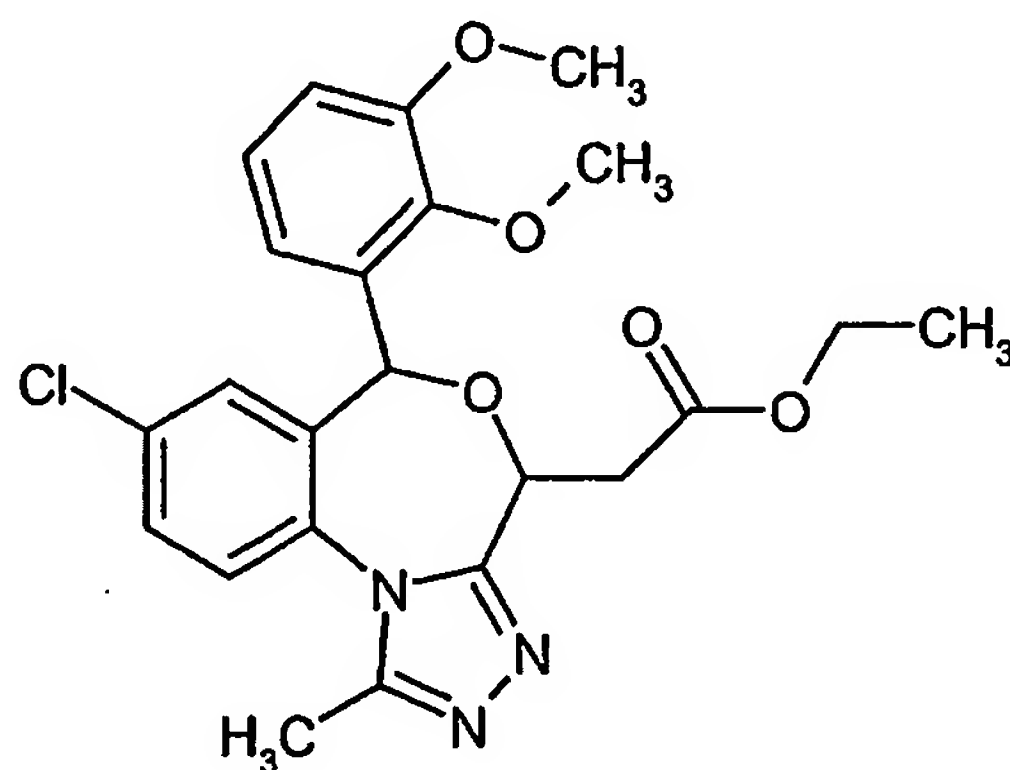
HPLC (Methode 2): $R_t = 5.22$ min.

10 MS (ESI): $m/z = 615.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-methyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-
15 essigsäureethylester



Zu 500 mg der Verbindung aus Beispiel 8A (1.15 mmol) in 23 ml Dioxan werden 158 mg Acet-
hydrazid (2.06 mmol) gegeben. Der Ansatz wird 4 Tage lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungs-
mittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC
20 gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 → 95:5). Es werden
261 mg (49 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

MS (ESI): $m/z = 458.3$ $[M+H]^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.53$ und 4.63 min.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase [Agilent 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Daicel Chiralpak AD-H, $5\text{ }\mu\text{m}$, $250\text{ mm} \times 20\text{ mm}$; Eluent: Isohexan/Ethanol 1:1; Fluss: 15 ml/min. ; Ofen: 30°C ; UV-Detektion: 220 nm] werden die Diastereomere und Enantiomere getrennt:

Stereoisomer 1-1:

$R_t = 6.87$ min. [Säule: Daicel Chiralpak AD-H, $5\text{ }\mu\text{m}$, $250\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$; Eluent: Isohexan/Ethanol 1:1; Fluss: 1 ml/min. ; Ofen: 30°C ; UV-Detektion: 220 nm]

Stereoisomer 1-2:

10 $R_t = 7.41$ min.

Stereoisomer 1-3:

$R_t = 10.11$ min.

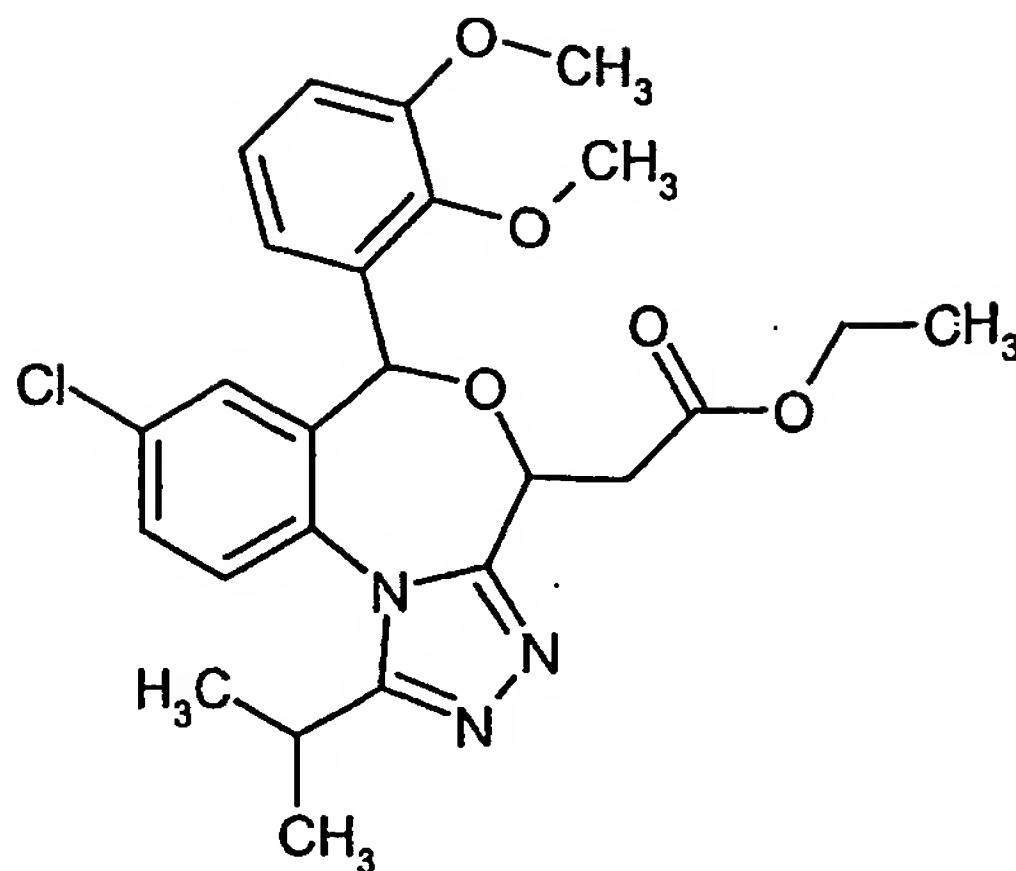
Stereoisomer 1-4:

$R_t = 10.76$ min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 3.08 und 3.27 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.80 (dd, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

Beispiel 2

20 [8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)



Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 (das entsprechende Ausgangs-Acylhydrazid wird analog zu Beispiel 9A hergestellt).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.60$ und 4.73 min.

5 MS (ESI): $m/z = 486.3$ $[M+H]^+$.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase [Agilent 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm} \times 20\ \text{mm}$; Eluent: Isohexan/Isopropanol 1:1 bzw. Isohexan/Ethanol 1:1; Fluss: $15\ \text{ml/min.}$; Ofen: 25°C ; UV-Detektion: $220\ \text{nm}$] werden die Diastereomere und Enantiomere getrennt:

10 Stereoisomer 2-1:

$R_t = 4.38$ min. [Säule: Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$; Eluent: Isohexan/Isopropanol 1:1; Fluss: $1\ \text{ml/min.}$; Ofen: 25°C ; UV-Detektion: $220\ \text{nm}$]

Stereoisomer 2-2:

$R_t = 5.48$ min.

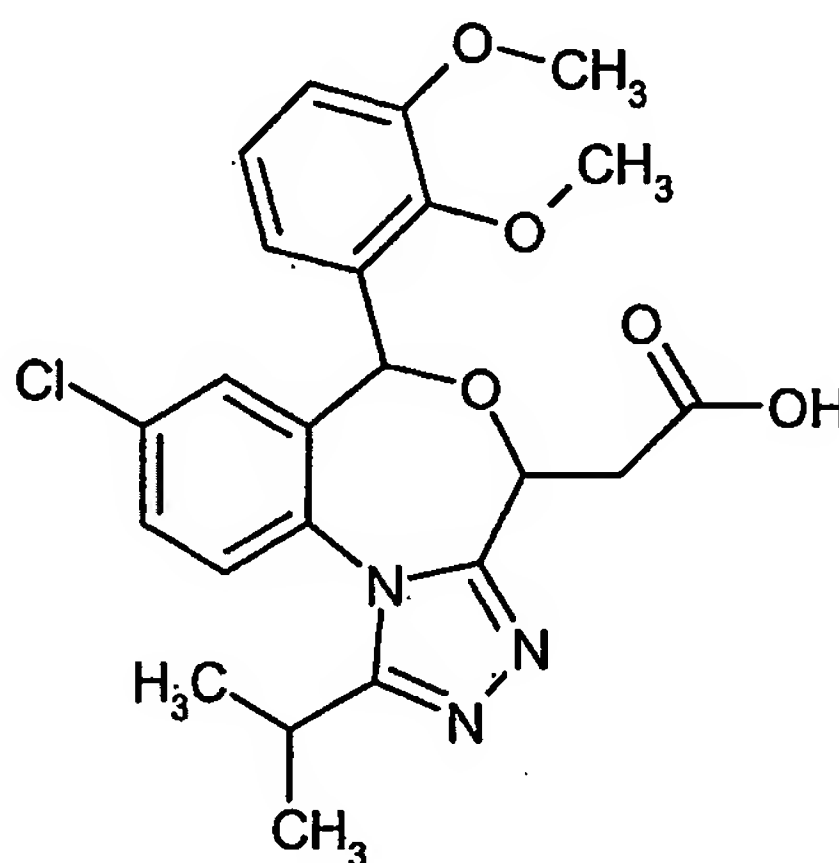
15 $^1\text{H-NMR}$ ($400\ \text{MHz}$, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.99$ (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 3.08 und 3.25 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.51 (septett, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.76 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H).

Stereoisomer 2-3:

20 $R_t = 5.55$ min.

Stereoisomer 2-4: $R_t = 7.11$ min.Beispiel 3

5 [8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



1.27 g (2.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 (*racemisches Diastereomerenpaar*) in 15 ml Ethanol werden mit 1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 2 Tage lang bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer
 10 HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1 % Ameisensäure, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 814 mg (68 % d. Th.) des Produkts.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.99 und 1.51 (2 d, 6H), 3.00 und 3.23 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.50 (septett, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.72 (dd, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 12.5 (br. s, 1H).

15 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.08$ min., $m/z = 458$ [M+H]⁺.

Stereoisomer 3-3:

Ausgehend von Stereoisomer 2-3 aus Beispiel 2 wird auf analoge Weise die entsprechende diastereomeren- und enantiomerenreine Verbindung in einer Ausbeute von 74 % d. Th. erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.55 (d, 3H), 3.01 und 3.23 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.51 (septett, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.72 (dd, 1H), 5.36
 20

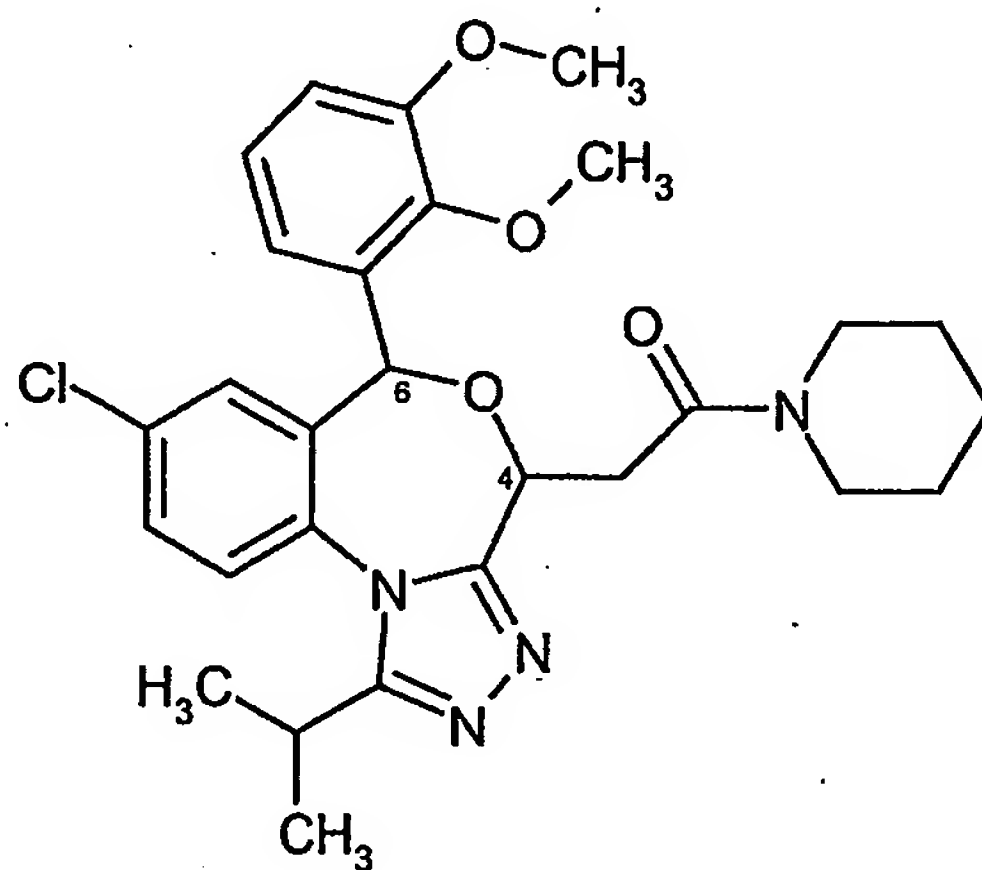
(s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 12.48 (br. s, 1H).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.07$ min., $m/z = 458$ $[M+H]^+$

$[\alpha] = +6.2^\circ$ (Lösungsmittel: Dichlormethan, Wellenlänge: 589 nm, Temperatur: 19.9°C, 5 Konzentration 0.5150 g / 100 ml, Schichtdicke 100.0 mm).

Beispiel 4

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin (*racemisches Diastereomer*)



- 10 Zu 47.1 mg (0.103 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 in 2 ml Tetrahydrofuran und 100 μ l Dimethylformamid werden 58.9 mg PyBOP (0.113 mmol) und 14.6 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.113 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur werden 11.1 μ l Piperidin (9.63 mg, 0.113 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1 % Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 49.3 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.99$ und 1.51 (2 d, 6H), 1.36 - 1.44 (m, 2H), 1.48 - 1.62 (m, 4H), 3.05 (dd, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.34 - 3.45 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.96 (d 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.78$ min.

20 MS (ESI): $m/z = 525.3$ $[M+H]^+$.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase [Agilent 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Eluent: Methanol; Fluss: 18 ml/min.; Ofen: 24°C; UV-Detektion: 260 nm] werden die Enantiomere getrennt:

Enantiomer 4-1:

- 5 $R_t = 4.26$ min. [Säule: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: Methanol; Fluss: 1 ml/min.; Ofen: 24°C; UV-Detektion: 260 nm]

Enantiomer 4-2:

$R_t = 11.41$ min.

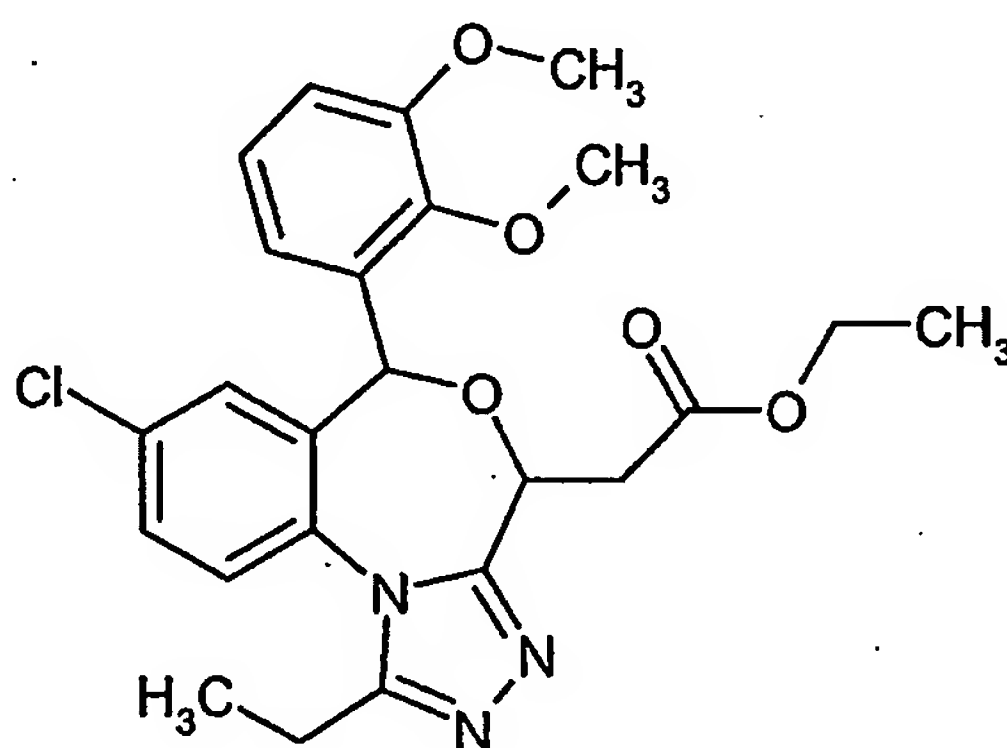
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.47$ min., $m/z = 525$ $[M+H]^+$

- 10 $[\alpha] = -28.3^\circ$ (Lösungsmittel: Dichlormethan, Wellenlänge: 589 nm, Temperatur: 19.9°C, Konzentration 0.500 g / 100 ml, Schichtdicke 100.0 mm).

Eine Röntgenstrukturanalyse von Enantiomer 4-2 ergab eine *S*-Konfiguration an C-6 und eine *R*-Konfiguration an C-4 für dieses Stereoisomer.

Beispiel 5

- 15 [8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)



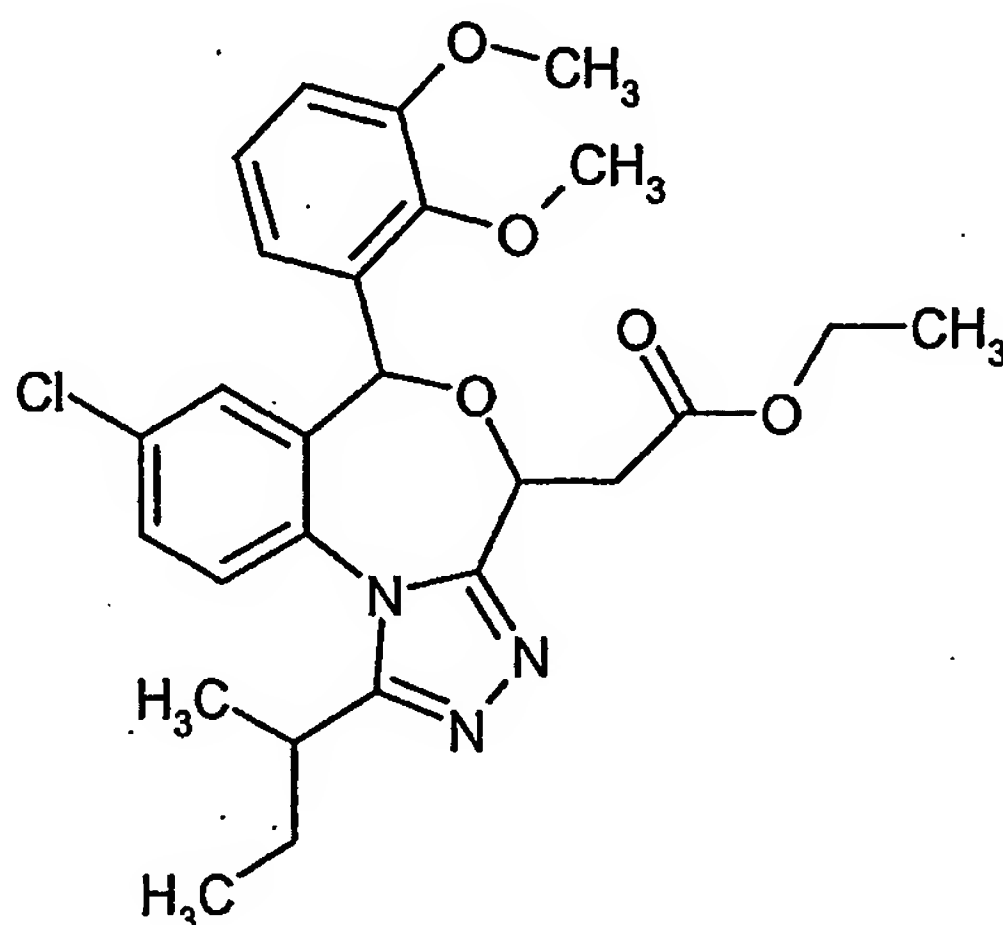
Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1.

MS (ESI): $m/z = 472.2$ $[M+H]^+$

- 20 HPLC (Methode 2): $R_t = 4.71$ und 4.87 min.

Beispiel 6

[1-*sec*-Butyl-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomerenpaar*)

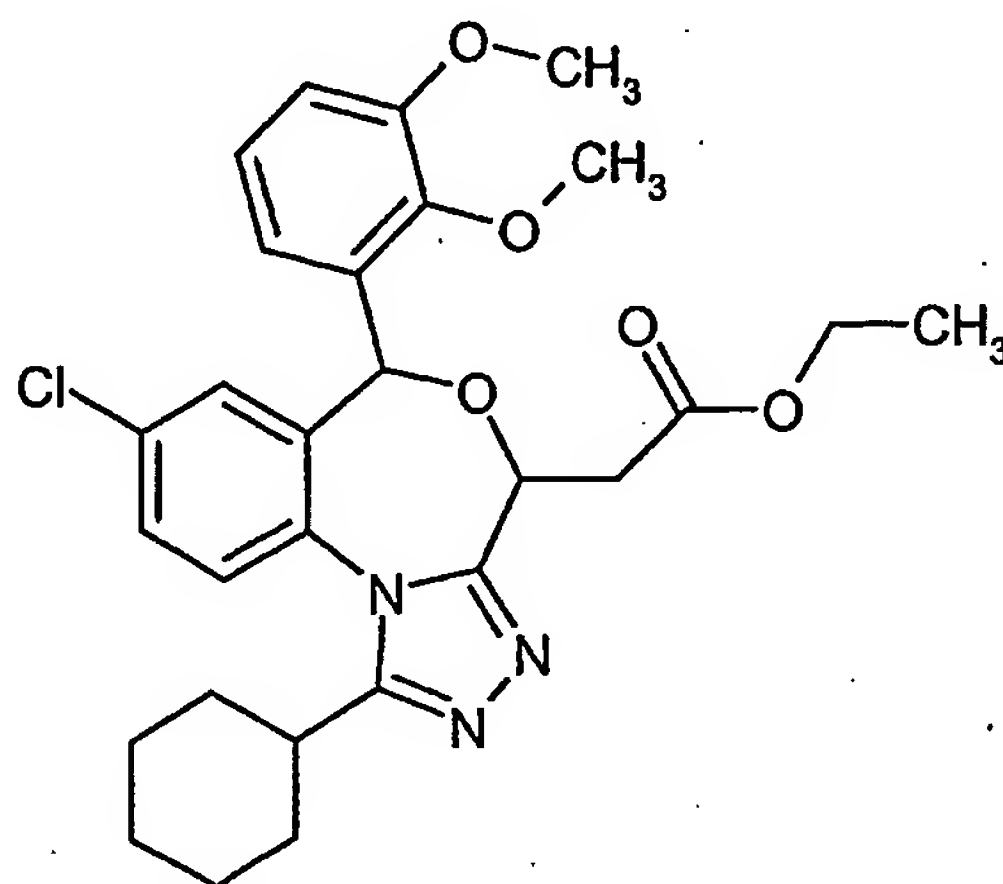


- 5 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 (das entsprechende Ausgangs-Acylhydrazid wird analog zu Beispiel 9A hergestellt).

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.78$ und 2.81 min., $m/z = 500.2$ $[M+H]^+$.

Beispiel 7

- 10 [8-Chlor-1-cyclohexyl-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



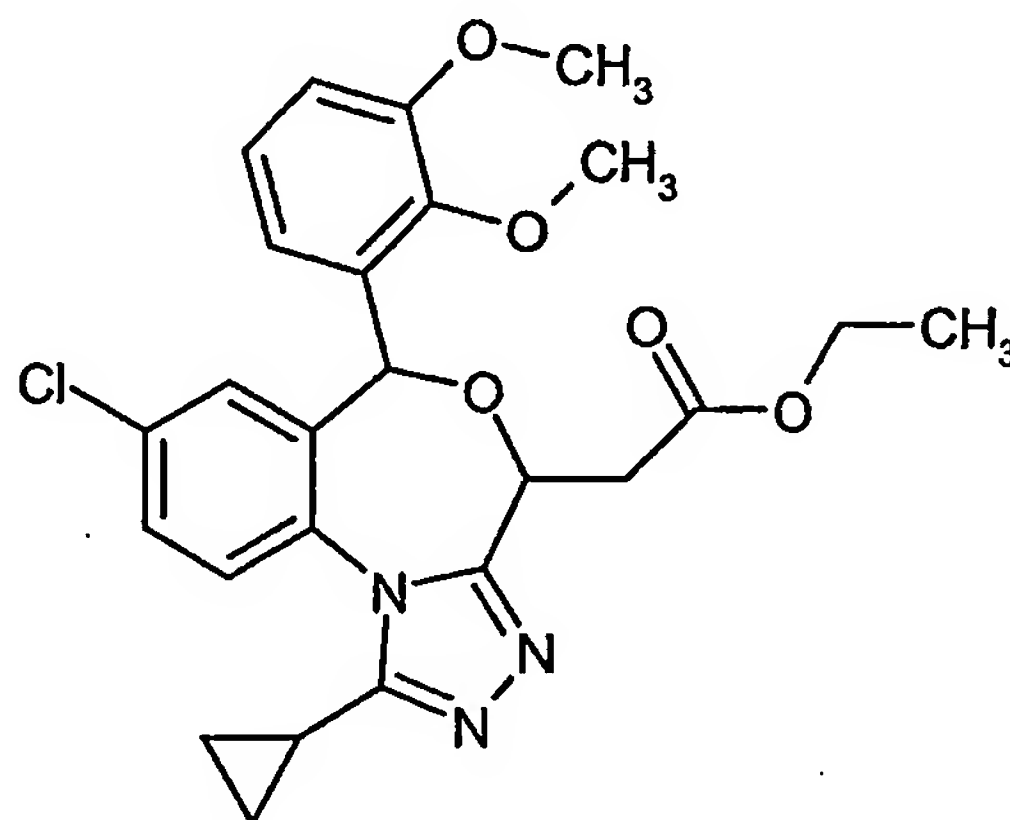
Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 (das entsprechende Ausgangs-Acylhydrazid wird analog zu Beispiel 9A hergestellt).

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.28$ min.

MS (ESI): $m/z = 526.3$ $[M+H]^+$.

Beispiel 8

[8-Chlor-1-cyclopropyl-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-
5 4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 (das entsprechende Ausgangs-Acylhydrazid wird analog zu Beispiel 9A hergestellt).

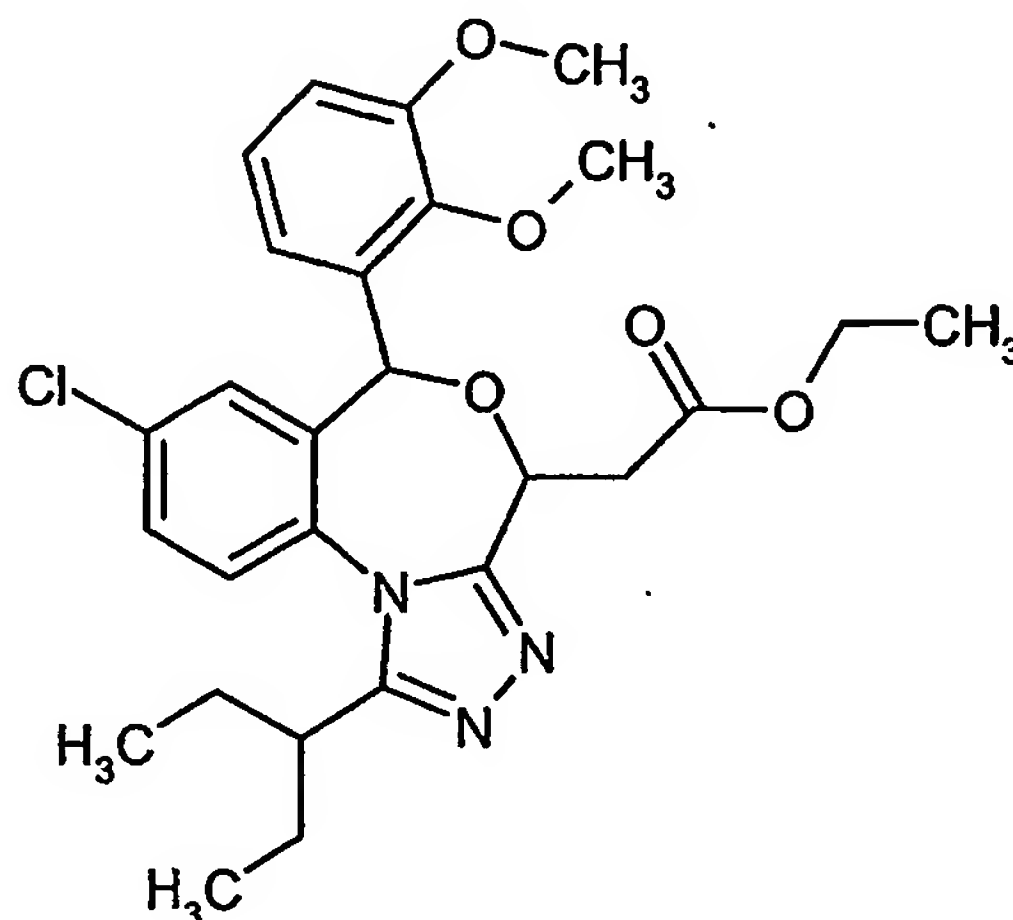
HPLC (Methode 2): $R_t = 4.77$ min.

10 MS (ESI): $m/z = 484.2$ $[M+H]^+$.

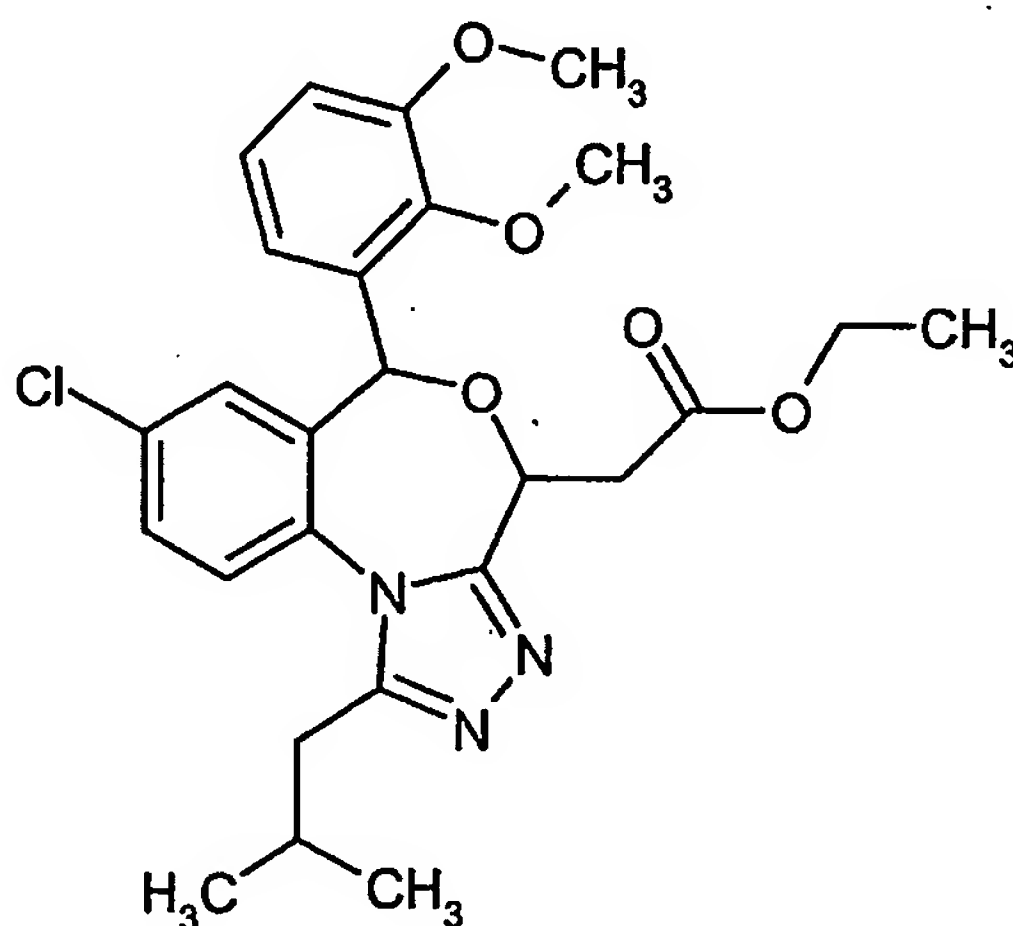
Die folgende Verbindung wird analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel 9

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-ethylpropyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester

**5 Beispiel 10**

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester



10 Zu 50 mg der Verbindung aus Beispiel 8A (0.11 mmol) in 23 ml Dioxan werden 62.5 mg 3-Methylbutanoylhydrazid (0.57 mmol) gegeben. Die Mischung wird 6 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Es werden weitere 30 mg 3-Methylbutanoylhydrazid (0.26 mmol) hinzugegeben und erneut über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1%

Ameisensäure, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 11 mg (18% d. Th.) des racemischen Diastereomers 10-1 und 22 mg (39% d. Th.) des racemischen Diastereomers 10-2.

Diastereomer 10-1, racemisch:

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.83 (Septett, 1H),
 5 2.90 und 3.02 (AB-Signal, zusätzlich aufgespalten zum Dublett, 2H), 3.09 und 3.29 (AB-Signal, zusätzlich aufgespalten zum Dublett, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.80 (dd, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 2.84 min., m/z = 500.1 [M+H]⁺.

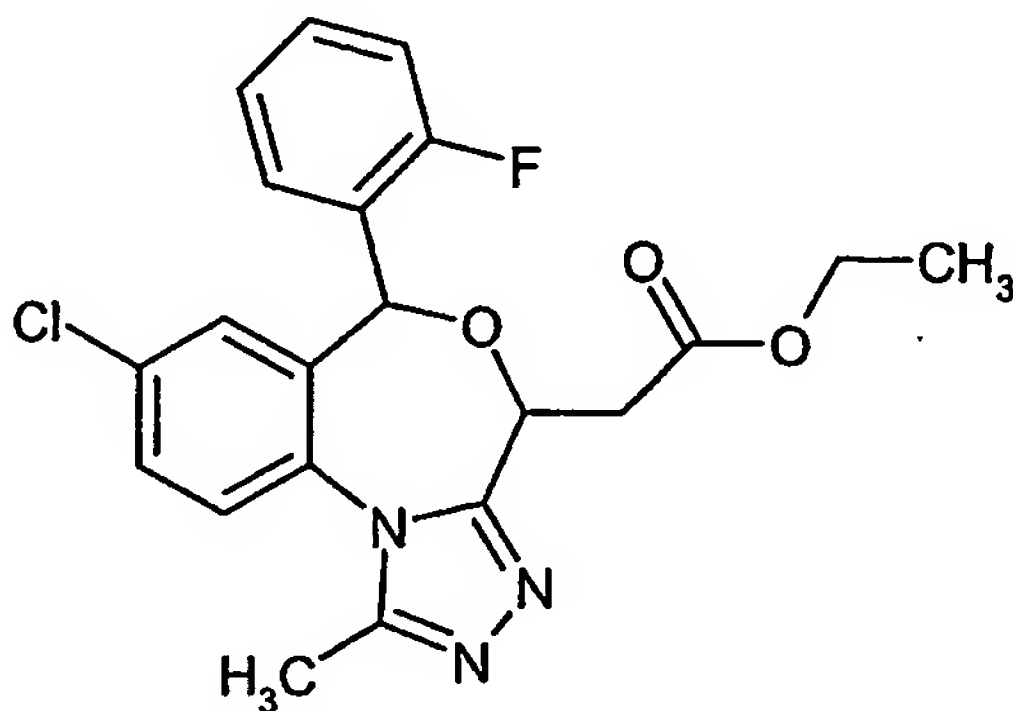
Diastereomer 10-2, racemisch:

10 LC/MS (Methode 5): R_t = 2.71 min., m/z = 500.1 [M+H]⁺.

Die folgenden Verbindungen werden analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

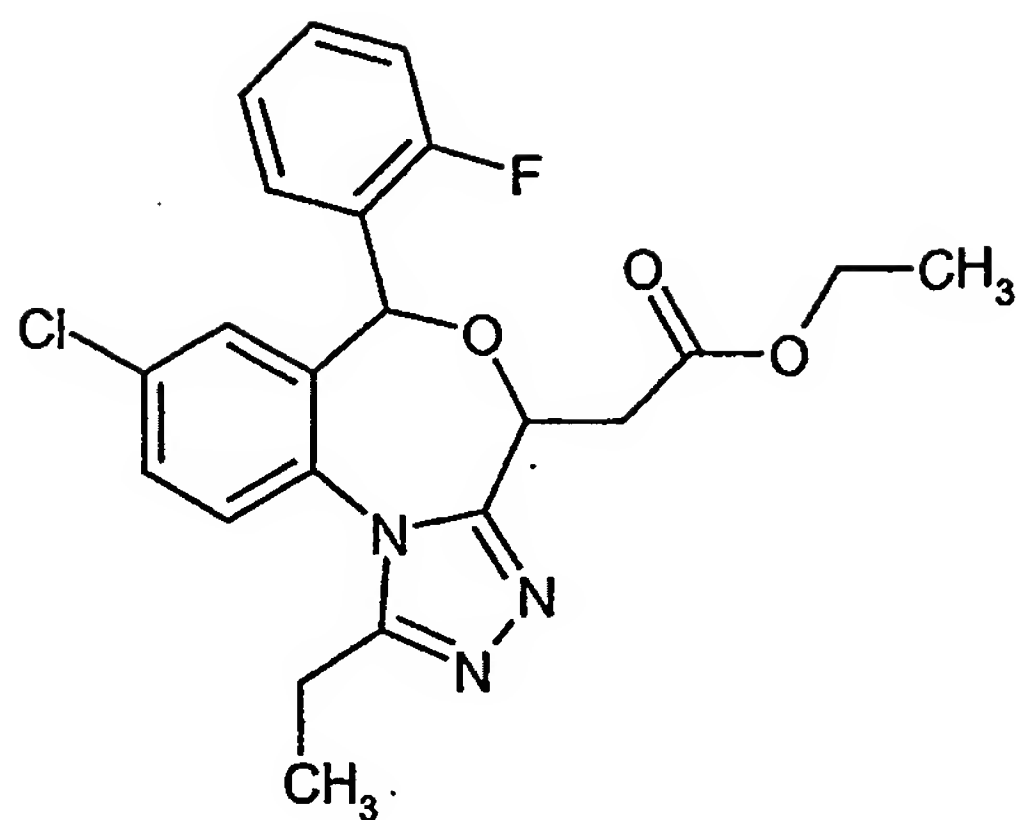
Beispiel 11

15 [8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäureethylester

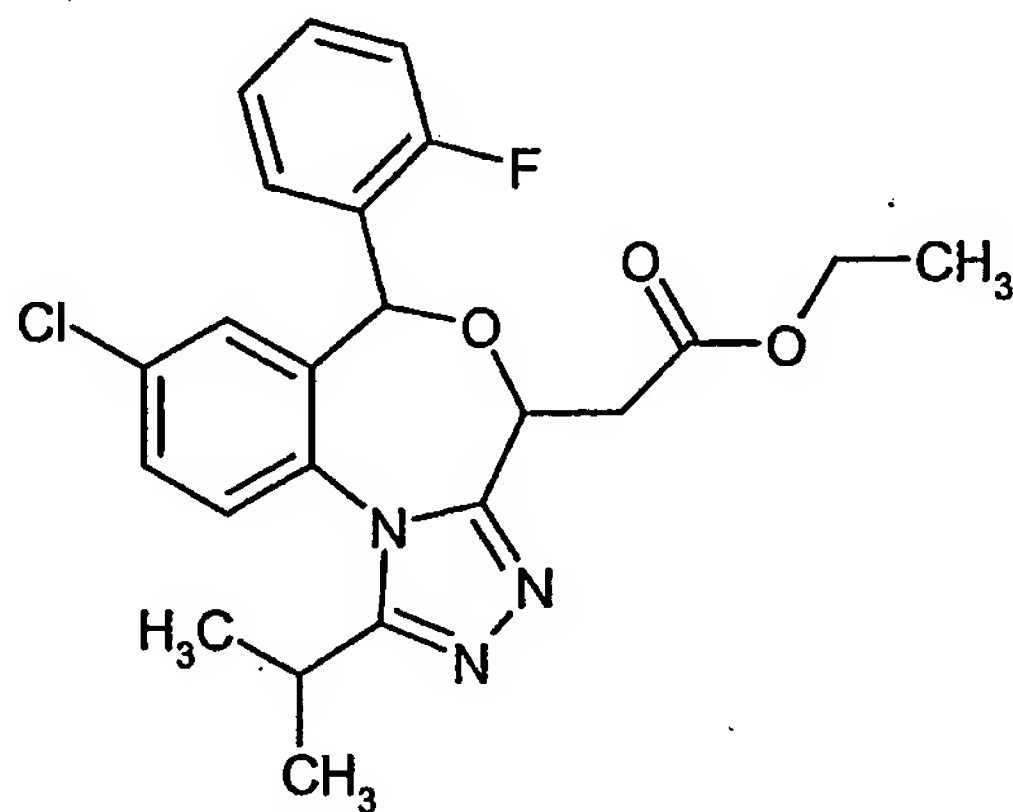


Beispiel 12

[8-Chlor-1-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäureethylester

**Beispiel 13**

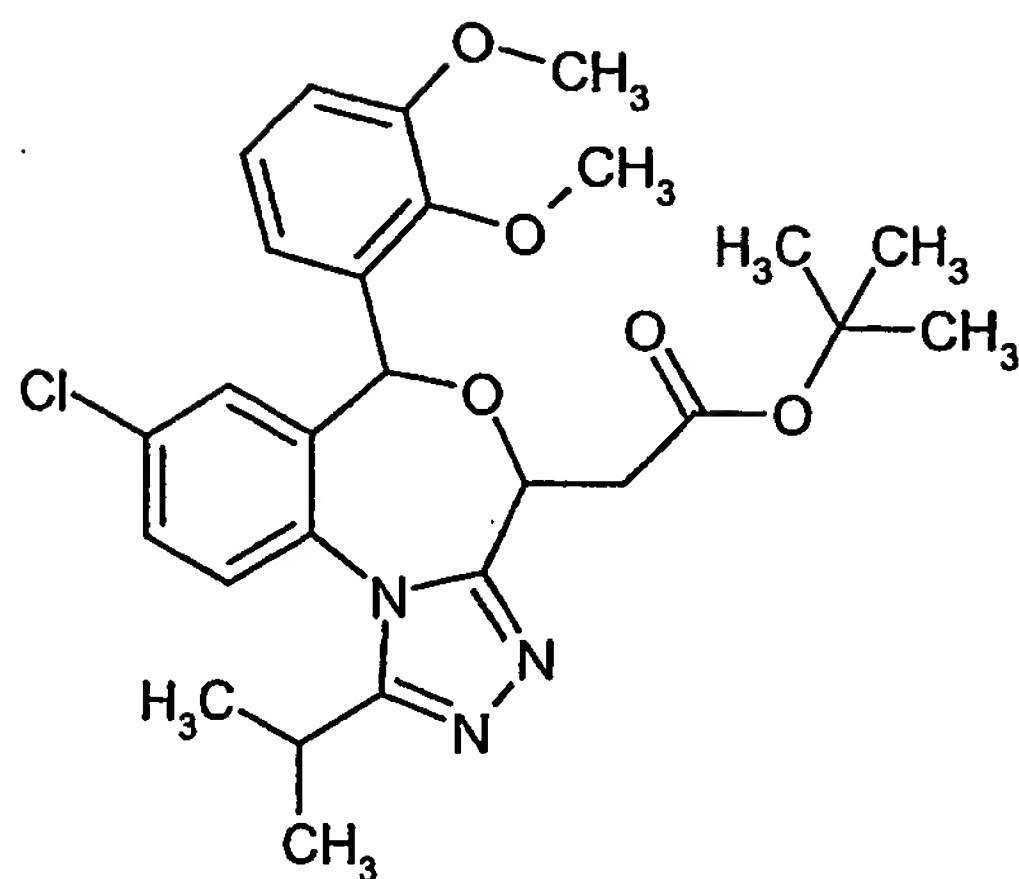
[8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-
essigsäureethylester



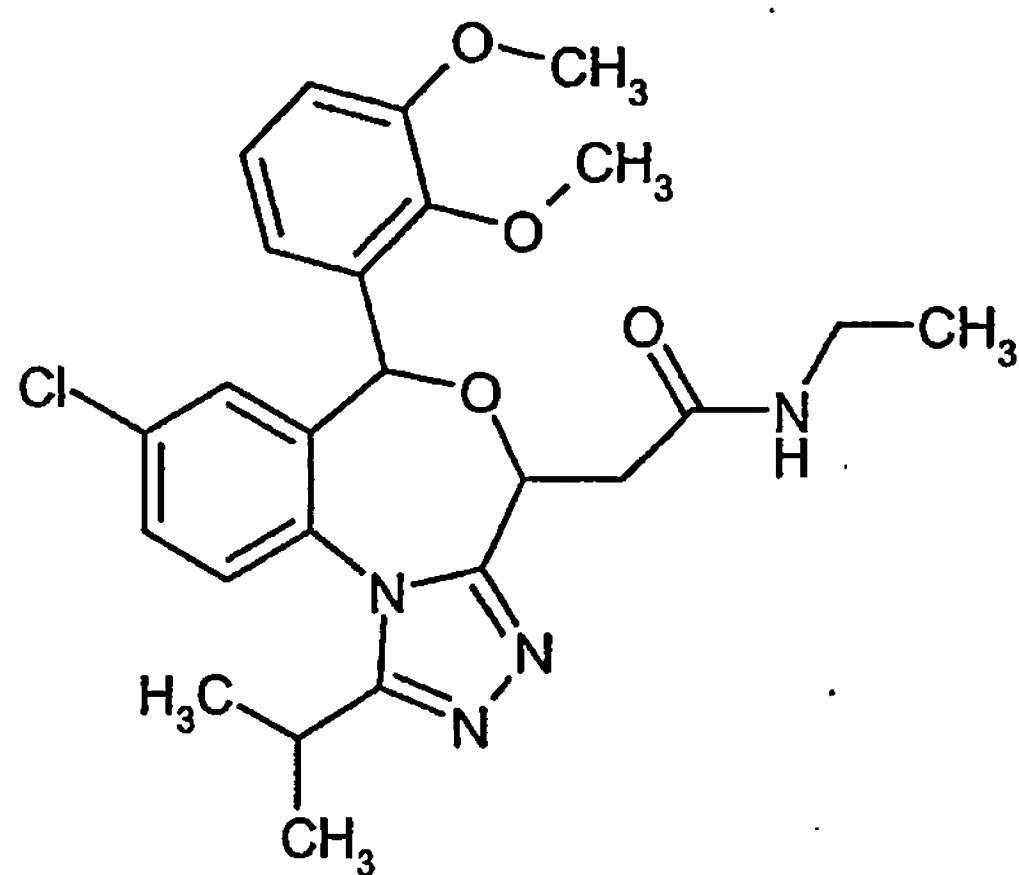
5

Beispiel 14

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-
essigsäure-tert.-butylester

**Beispiel 15**

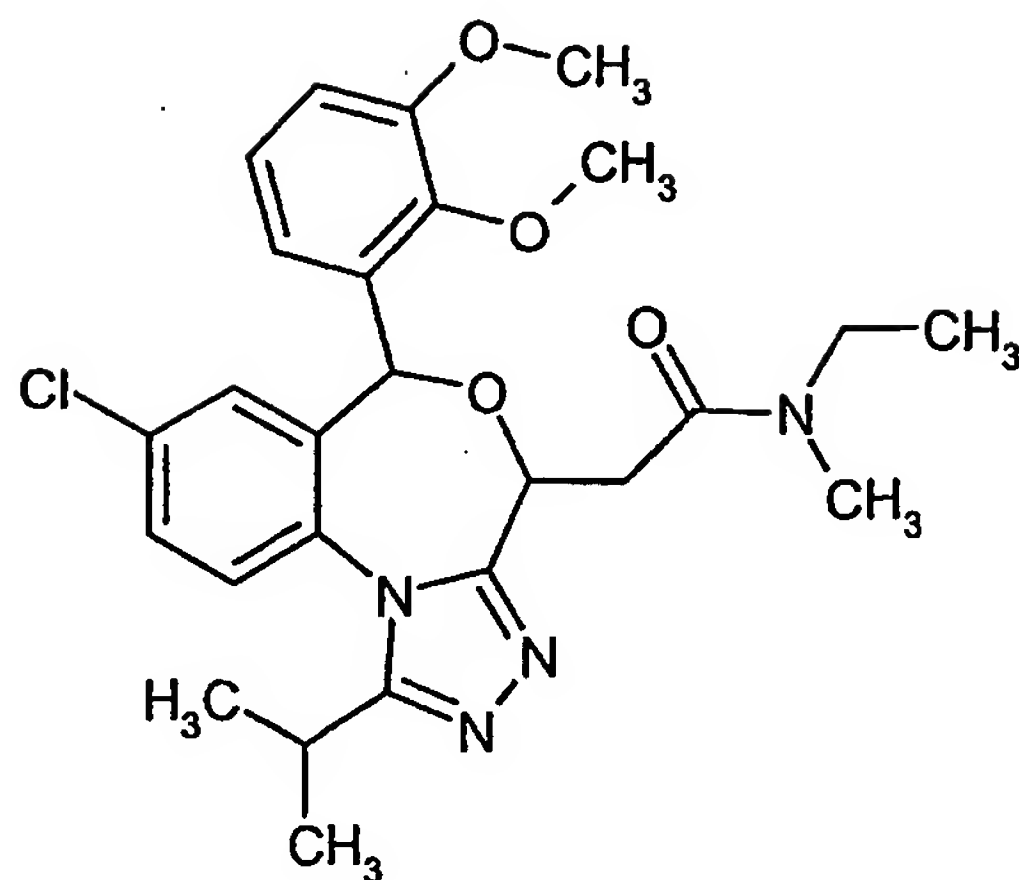
2-[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-*N*-ethylacetamid



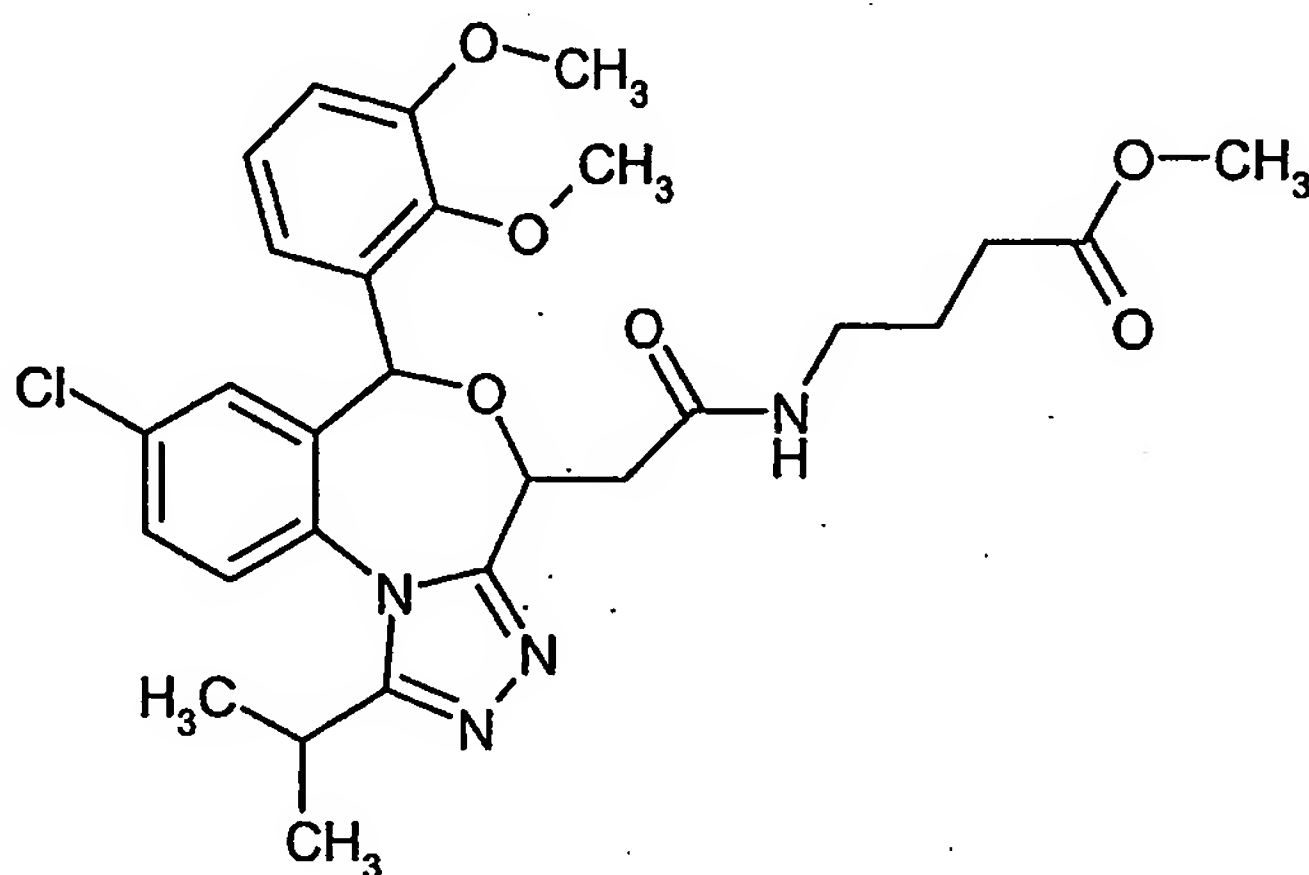
5

Beispiel 16

2-[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-*N*-ethyl-*N*-methylacetamid

**Beispiel 17**

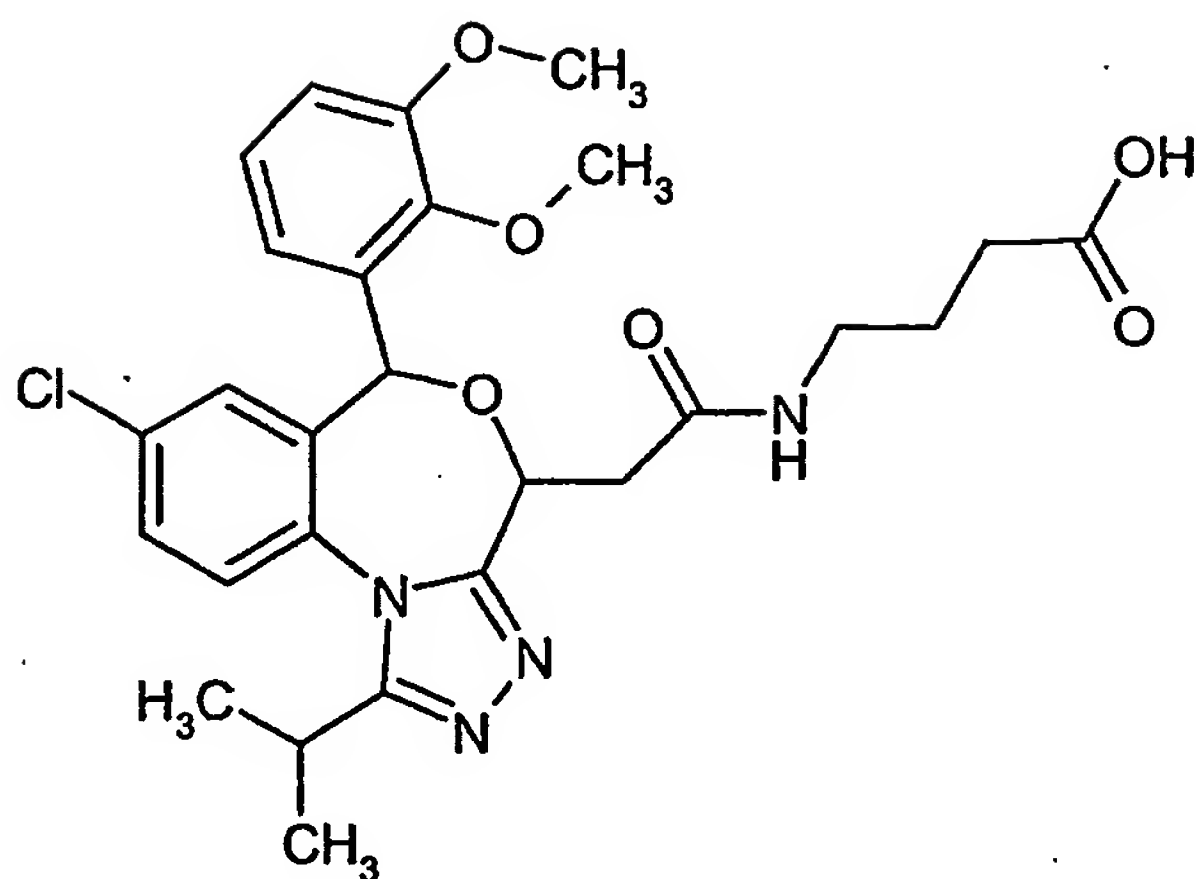
4-((8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl)acetyl)amino)butansäuremethylester



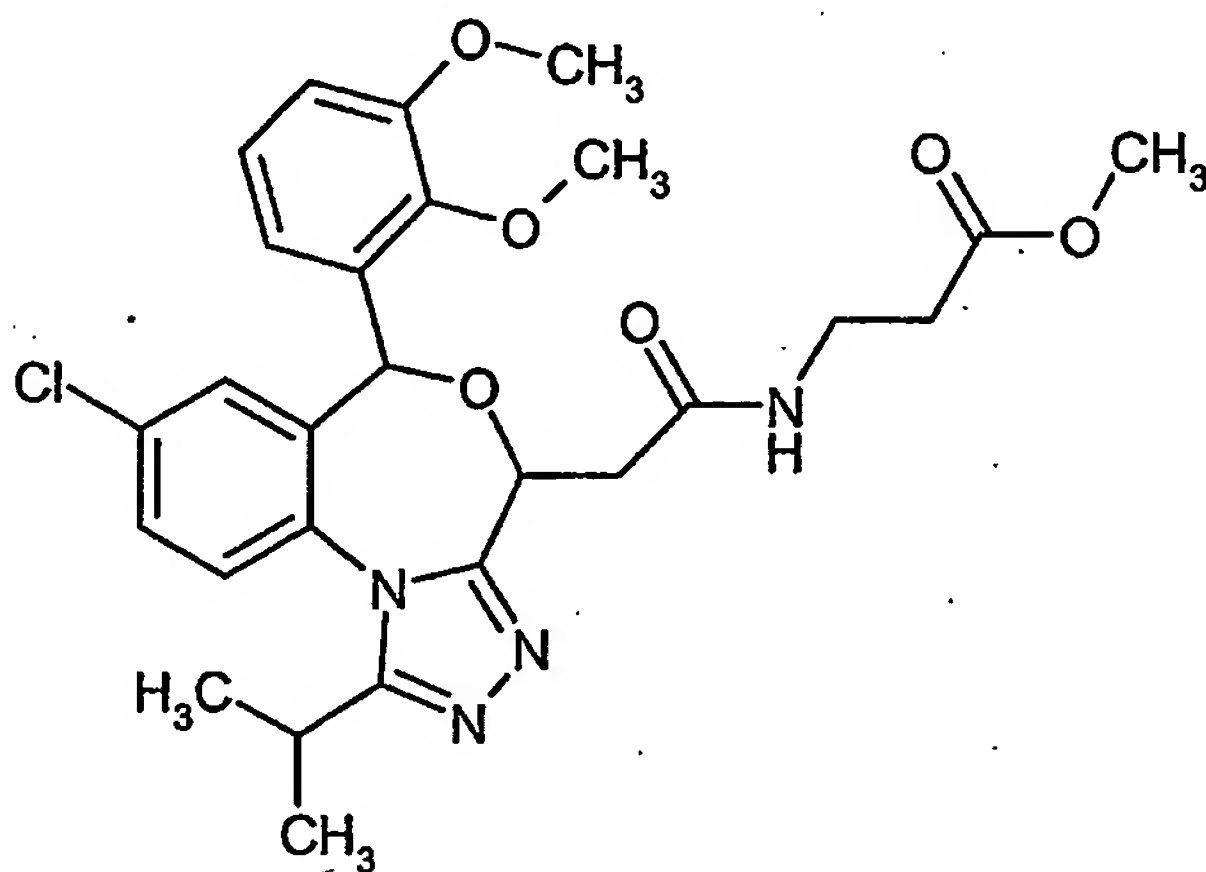
5

Beispiel 18

4-((8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl)acetyl)amino)butansäure

**Beispiel 19**

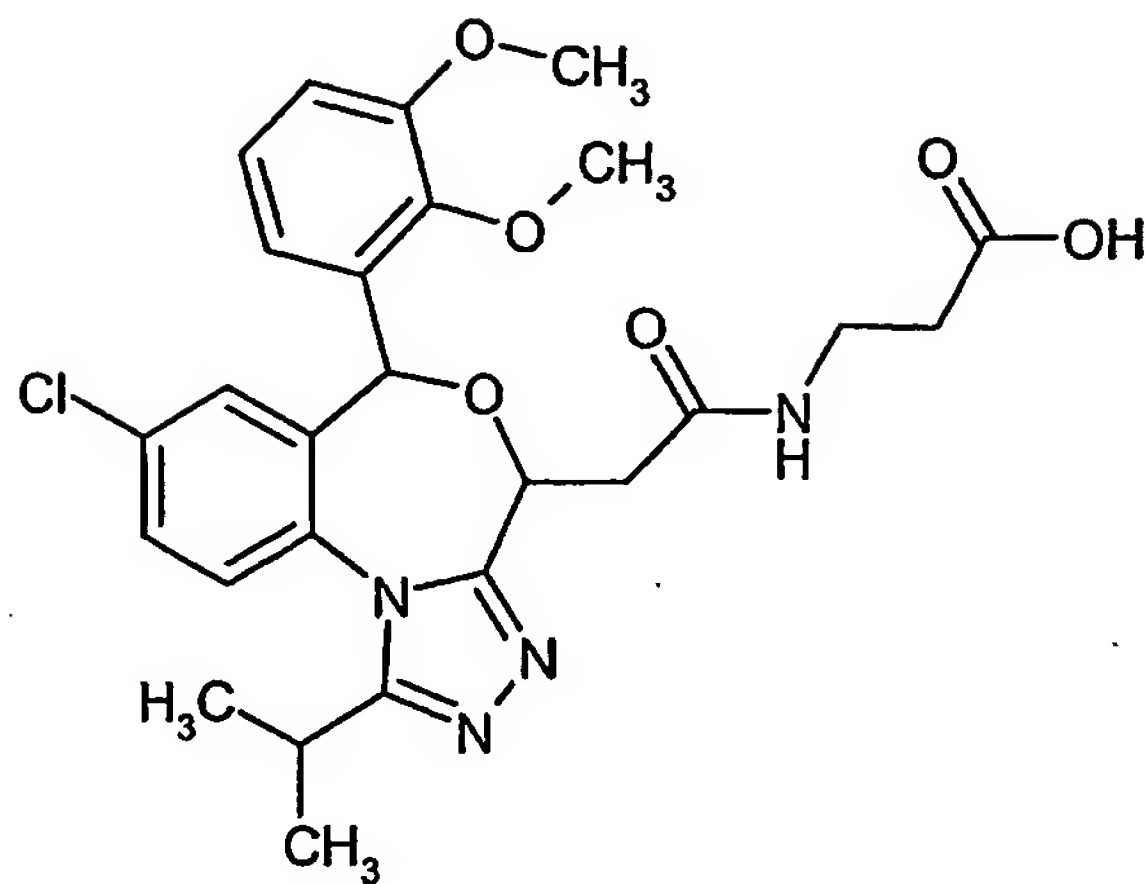
N-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-beta-alaninmethylester



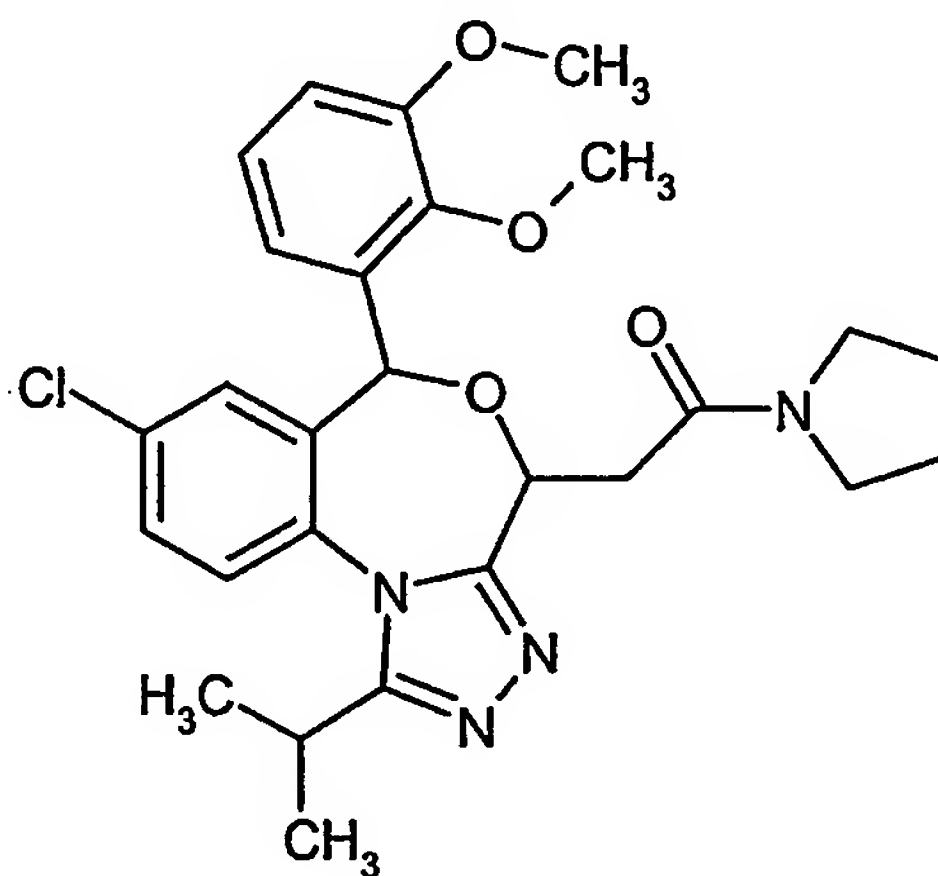
5

Beispiel 20

N-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-beta-alanin

**Beispiel 21**

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



5

Zu 50 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.109 mmol) in 2 ml Tetrahydrofuran und 50 μ l Dimethylformamid werden bei 0°C 62.5 mg PyBOP (0.120 mmol) und 21 μ l *N,N*-Diisopropylethylamin (15.5 mg, 0.120 mmol) gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt und dann 10 μ l Pyrrolidin (8.5 mg, 0.12 mmol) zugesetzt. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 22 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung.

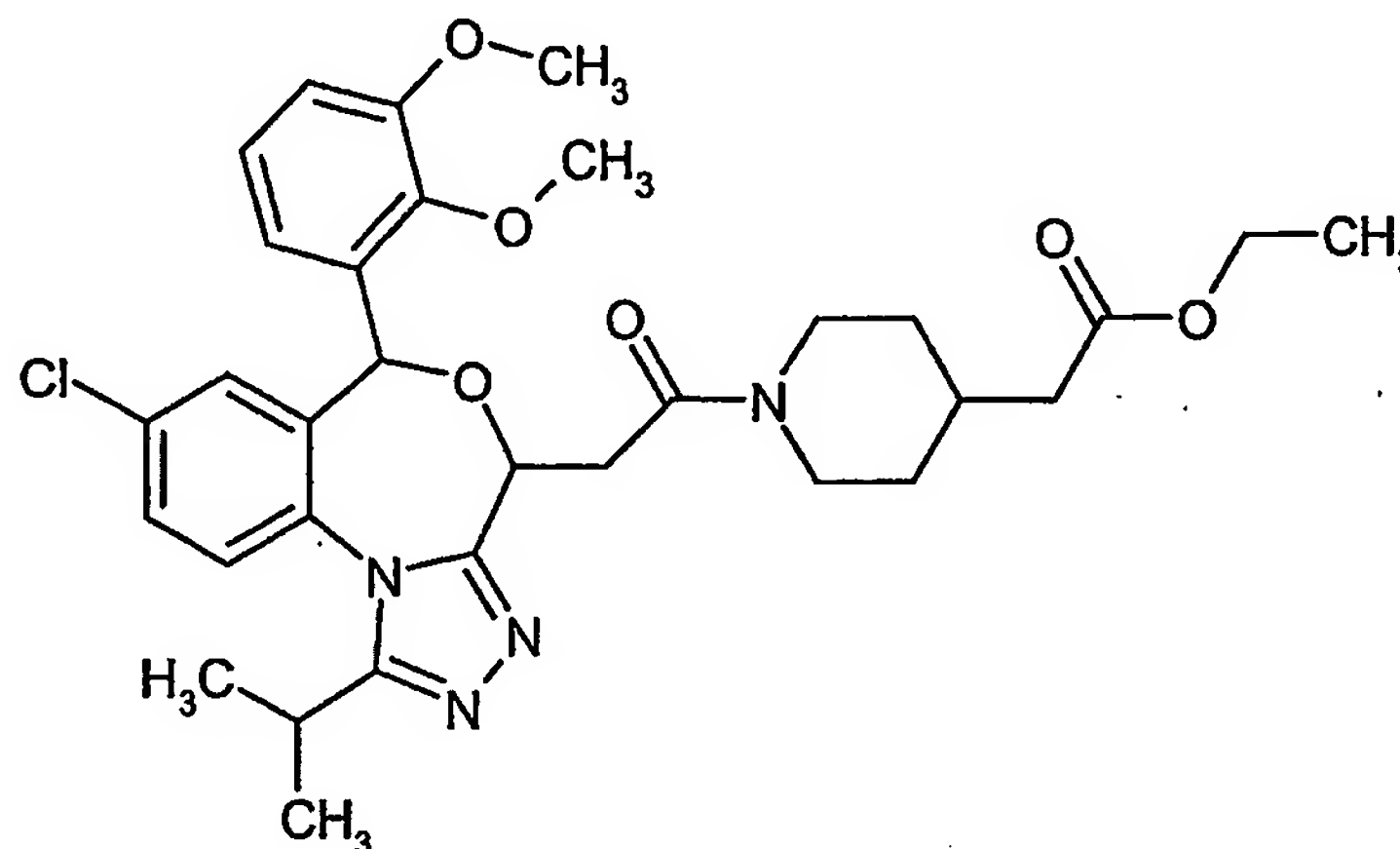
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.00 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.72-1.96 (m, 4H), 3.00 (dd, 1H), 3.22-3.31 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.46-3.64 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.11-7.28 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

15

LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.54$ min., $m/z = 511.1$ $[M+H]^+$.

Beispiel 22

(1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-4-yl)essigsäureethylester



5

Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 59 mg (0.45 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 47 mg (0.23 mmol) 4-Piperidinylessigsäureethylester-Hydrochlorid zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 50 mg (47% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 1.17 und 1.18 (2t, 3H), 1.00-1.30 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.22 (dd, 2H), 2.57 (m, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69-4.09 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.30 und 5.31 (2s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

15

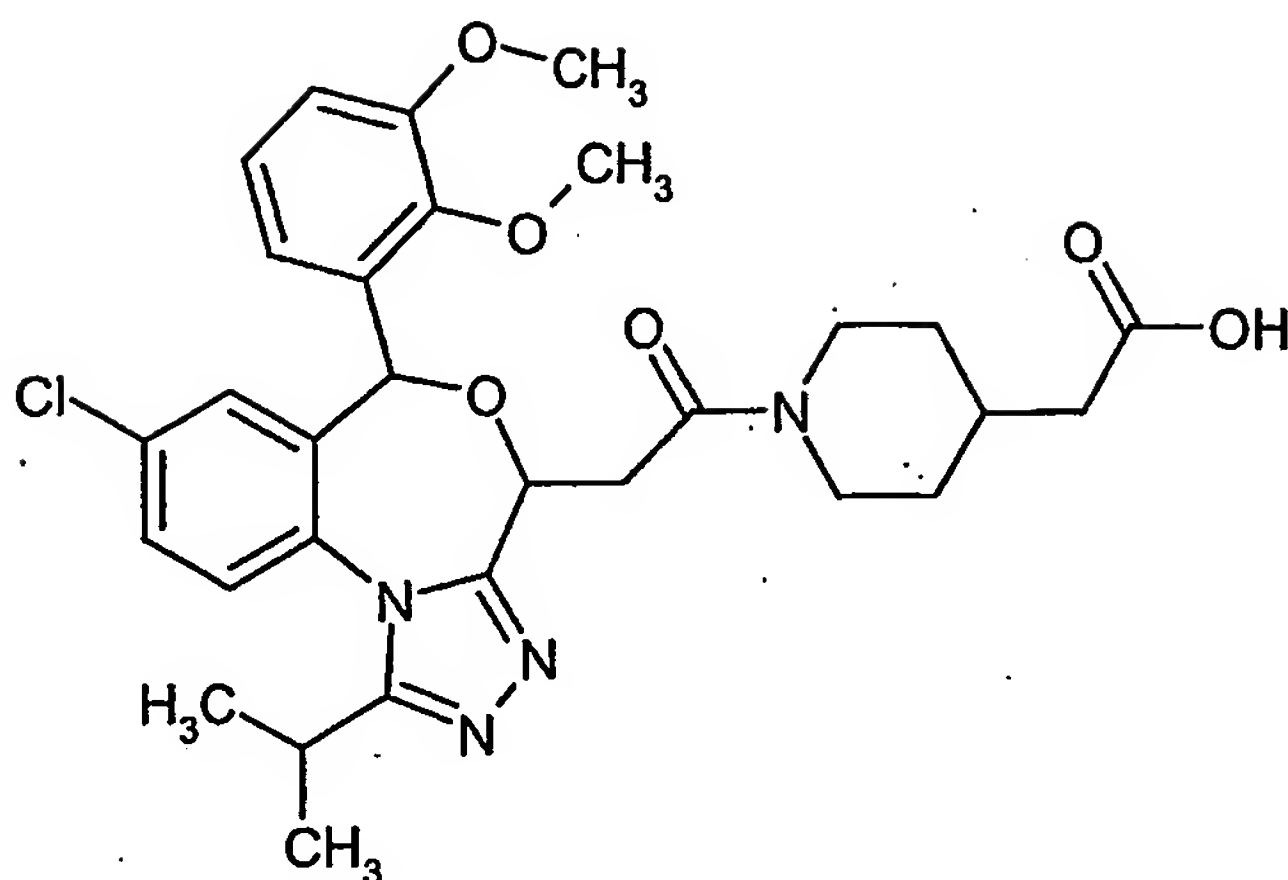
HPLC (Methode 2): $R_t = 4.84$ min.

MS (ESI): $m/z = 611.4$ und 613.4 $[M+H]^+$.

Beispiel 23

(1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-4-yl)essigsäure

20



Eine Lösung von 44 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22 in 1.5 ml Dioxan wird mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer
 5 HPLC gereinigt. Es werden 18 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

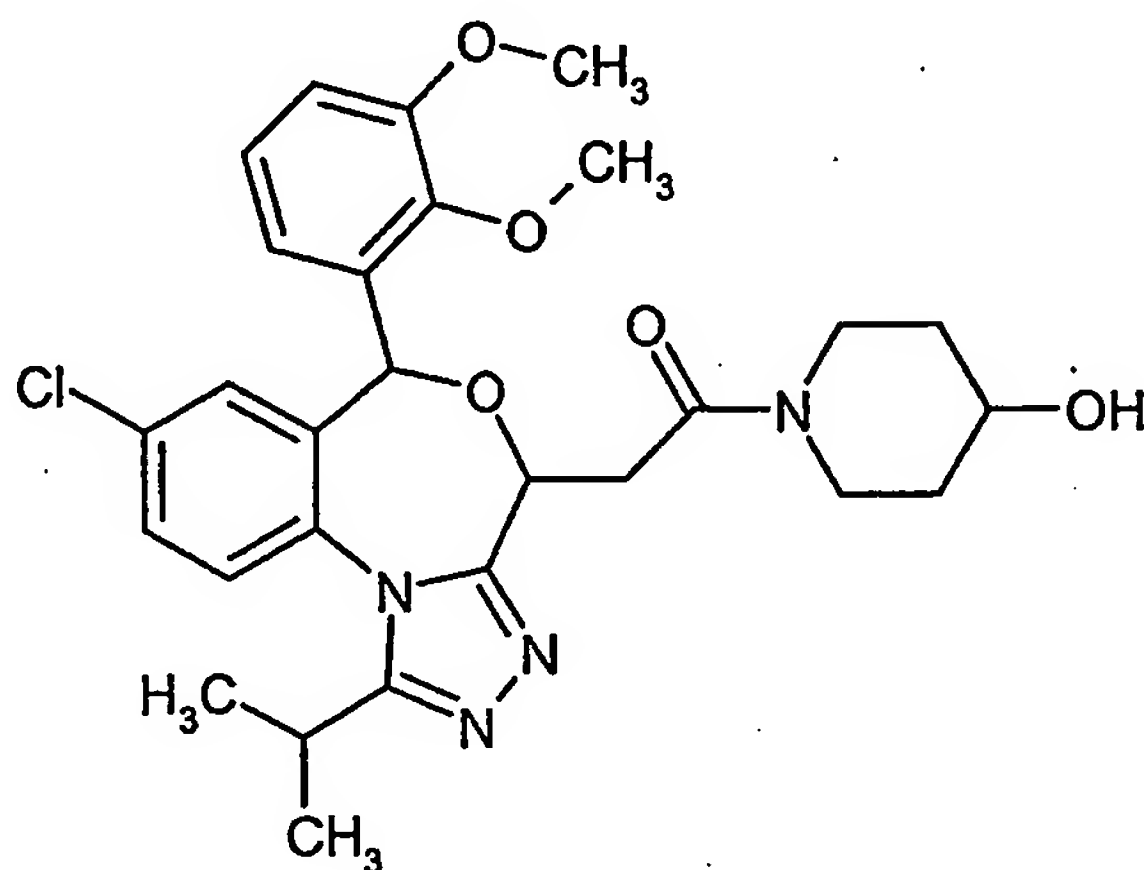
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.61-1.99 (m, 3H), 2.04 (dd, 2H), 3.01-3.53 (m, teilweise überdeckt durch H₂O-Signal), 3.80 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.79 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.32 min.

10 MS (ESI): m/z = 583.4 und 585.4 [M+H]⁺.

Beispiel 24

1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-4-ol



Eine Lösung von 270 mg (0.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 399 mg (0.77 mmol) PyBOP und 99 mg (0.77 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 78 mg (0.77 mmol) 4-Hydroxypiperidin zugesetzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 178 mg (56% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.62-1.81 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.78 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H).

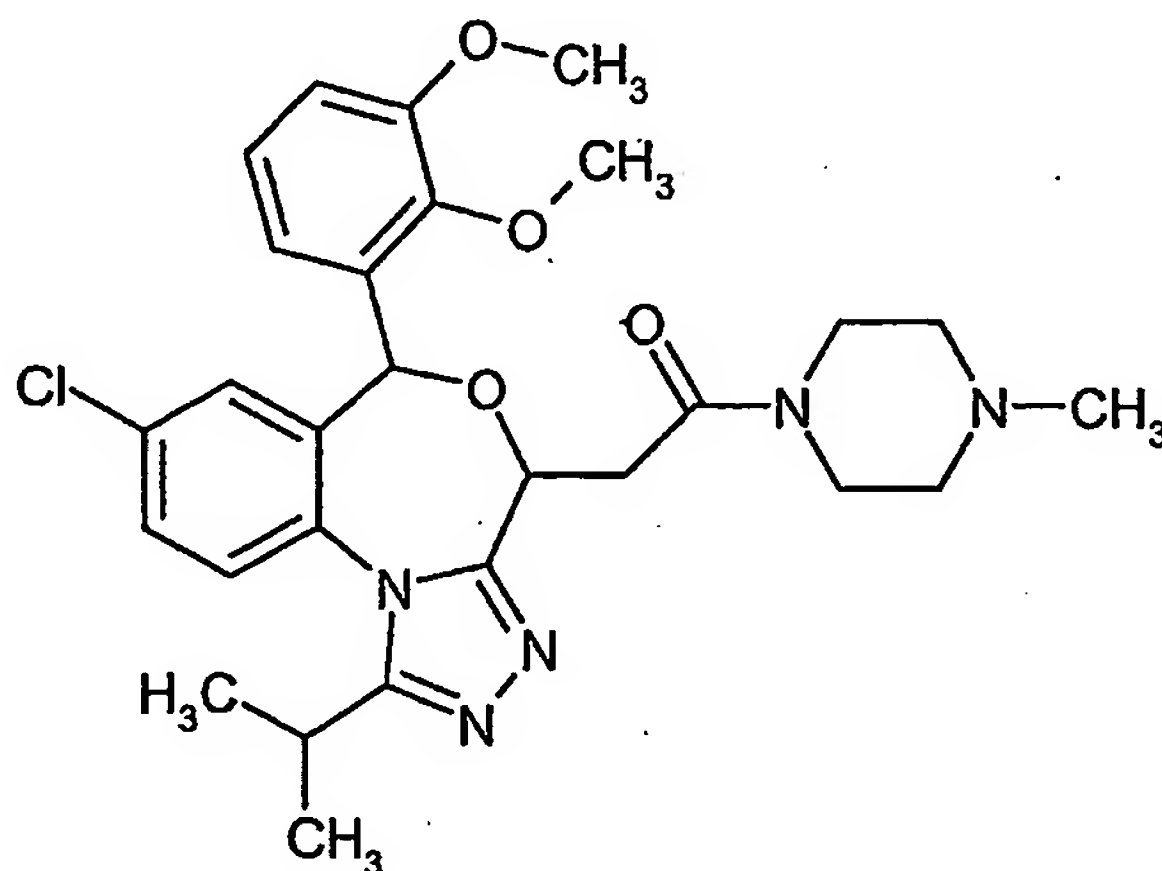
10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.13 min.

MS (ESI): m/z = 541.4 und 543.4 [M+H]⁺.

Die folgende Verbindung wird analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

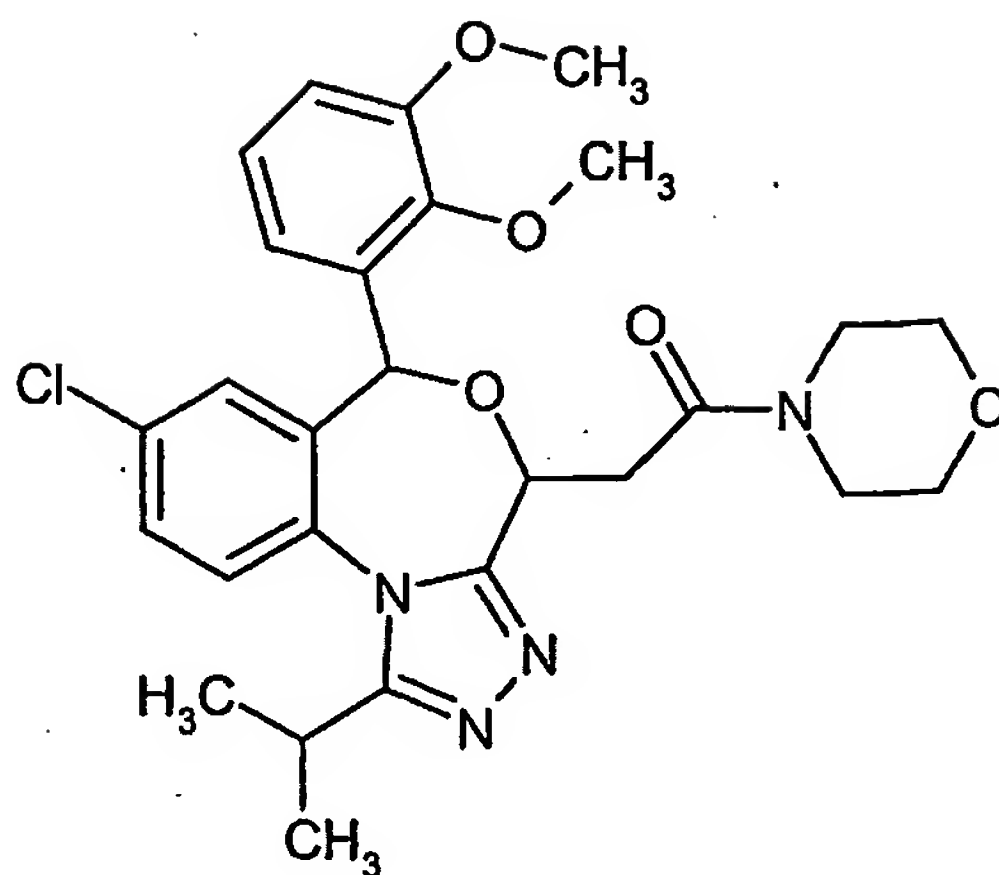
Beispiel 25

15 8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Beispiel 26

20 8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Eine Lösung von 200 mg (0.44 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 295 mg (0.57 mmol) PyBOP und 73 mg (0.57 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 50 mg (0.57 mmol) Morpholin zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 143 mg (62% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

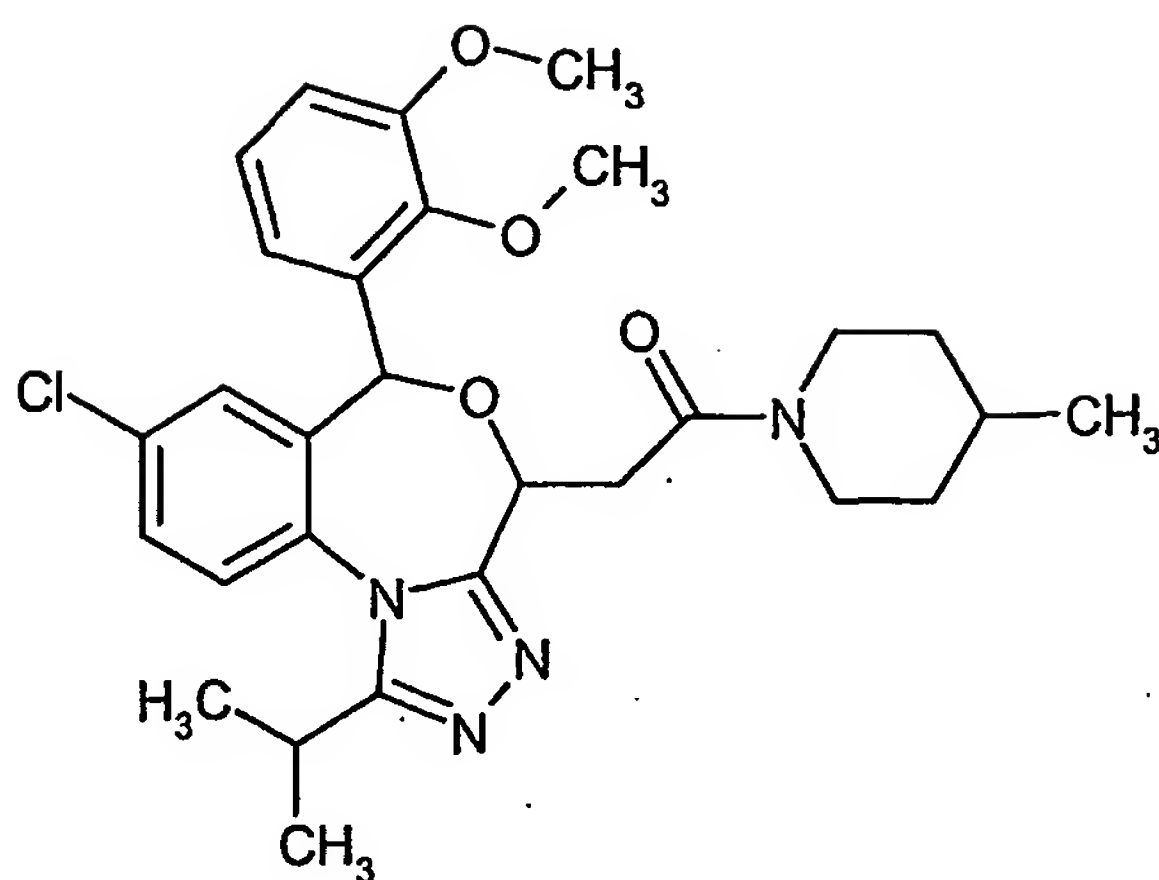
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.37 (m, teilweise überdeckt durch H₂O-Signal), 3.42-3.62 (m, 8H), 4.80 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.45 min.

MS (ESI): *m/z* = 527.3 und 529.3 [M+H]⁺.

Beispiel 27

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Zu 50 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.109 mmol) in 2 ml Tetrahydrofuran und 50 μ l Dimethylformamid werden bei 0°C 62.5 mg PyBOP (0.120 mmol) und 21 μ l *N,N*-Diisopropylethylamin (16 mg, 0.12 mmol) gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt und dann 8.2 μ l 4-Methyl-
 5 piperidin (12 mg, 0.12 mmol) zugesetzt. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 20 mg (28% d. Th.) racemisches Diastereomer 27-1 und 28 mg (48% d. Th.) racemisches Diastereomer 27-2.

10 Diastereomer 27-1, racemisch:

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.03$ min.

MS (ESI): $m/z = 539.5$ $[M+H]^+$.

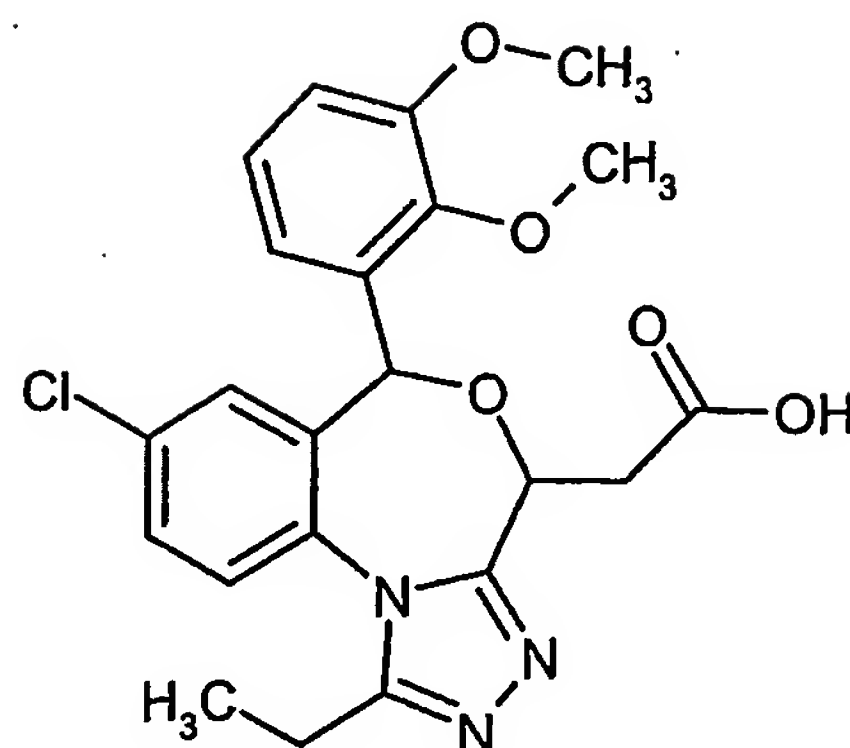
Diastereomer 27-2, racemisch:

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min.

15 MS (ESI): $m/z = 539.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 28

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäure



- 25 mg der Verbindung aus Beispiel 5 (0.053 mmol) in 3 ml Dioxan werden mit 200 μ l konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 9 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

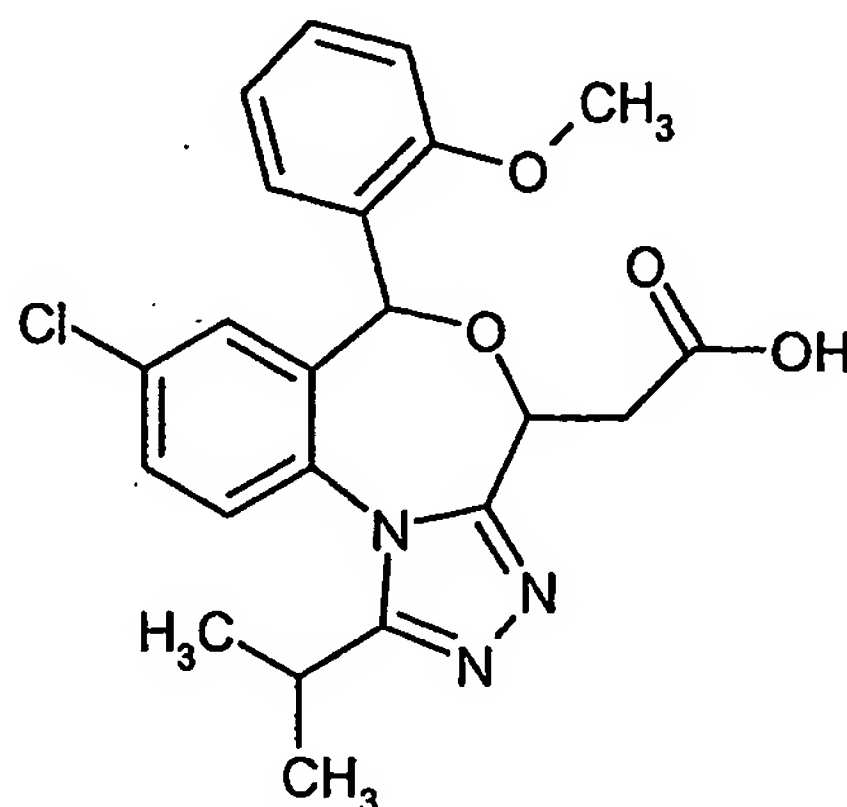
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.18 (t, 3H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.07-3.28 (m, 3H), 3.34 (s, 3H, unter H_2O -Signal), 3.82 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H).

- 10 LC/MS (Methode 5): R_t = 2.19 min., m/z = 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die folgenden Verbindungen werden analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

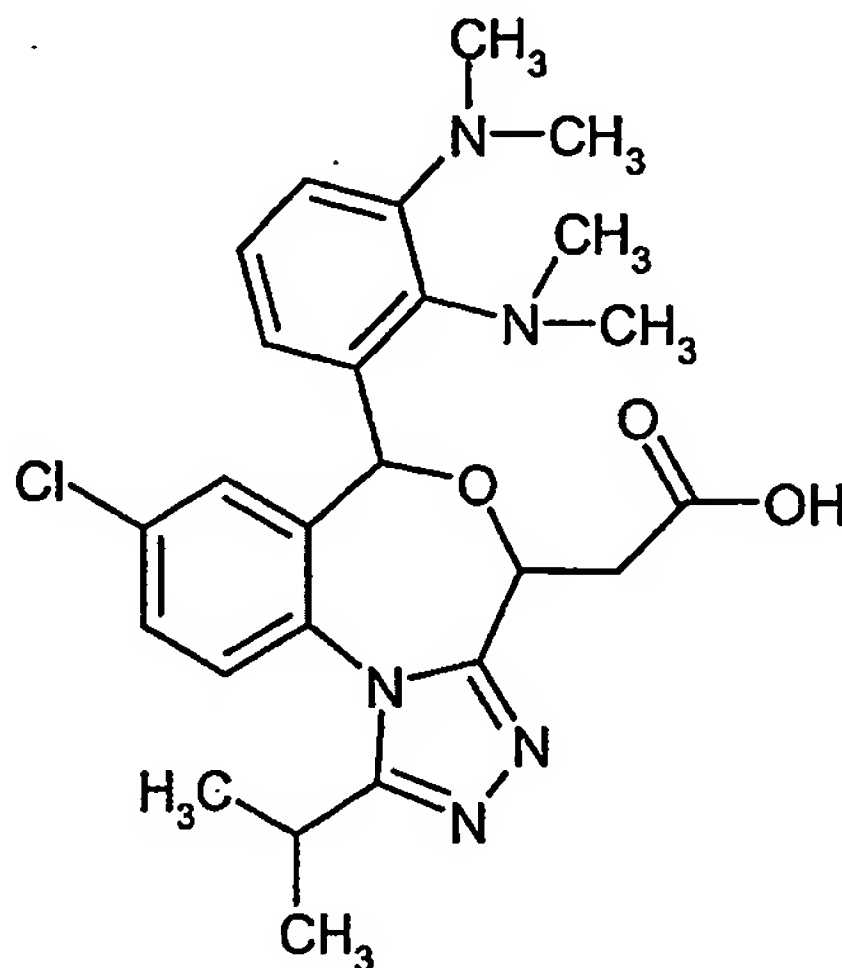
Beispiel 29

- 15 [8-Chlor-1-isopropyl-6-(2-methoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäure

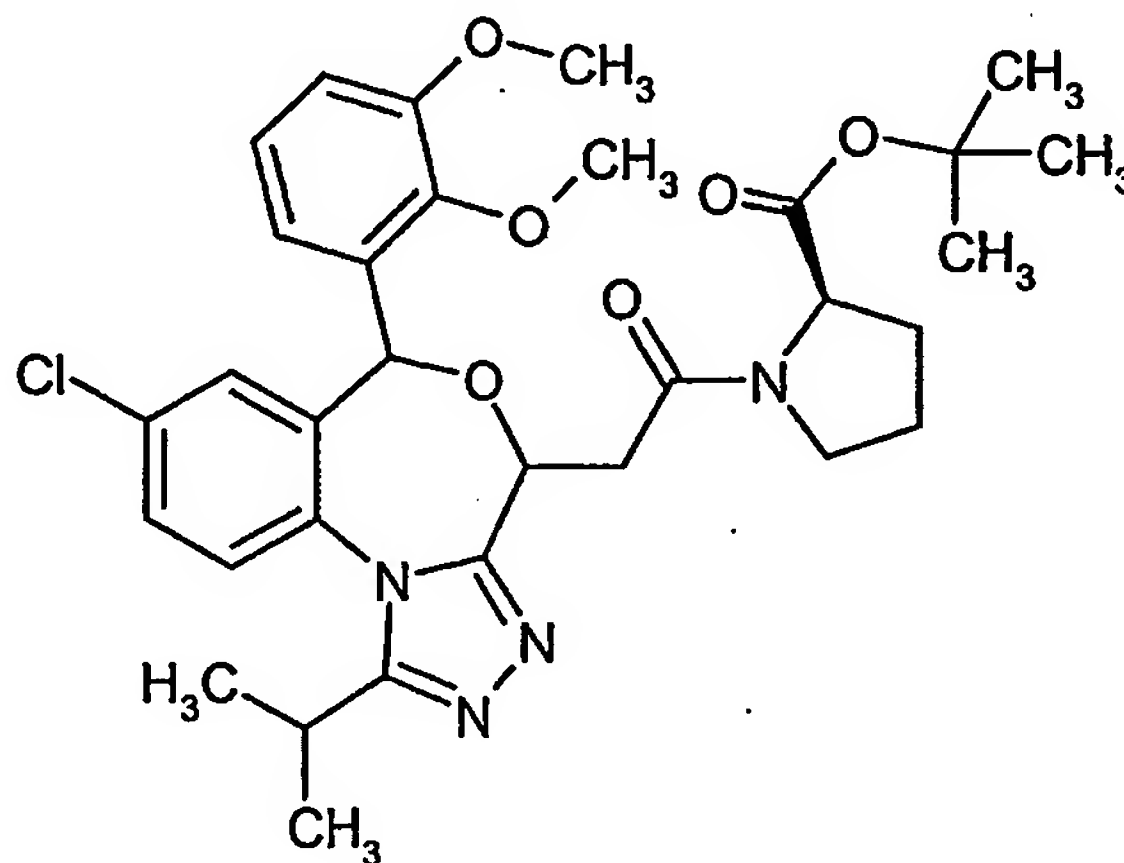


Beispiel 30

{6-[2,3-bis(Dimethylamino)phenyl]-8-chlor-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl}essigsäure

5 **Beispiel 31**

1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-D-prolin-*tert.*-butylester



10 Eine Lösung von 70 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 103 mg (0.2 mmol) PyBOP und 26 mg (0.2 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 34 mg (0.2 mmol) D-Prolin-*tert.*-butylester zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 63 mg (68% d. Th.) eines Feststoffs erhalten.

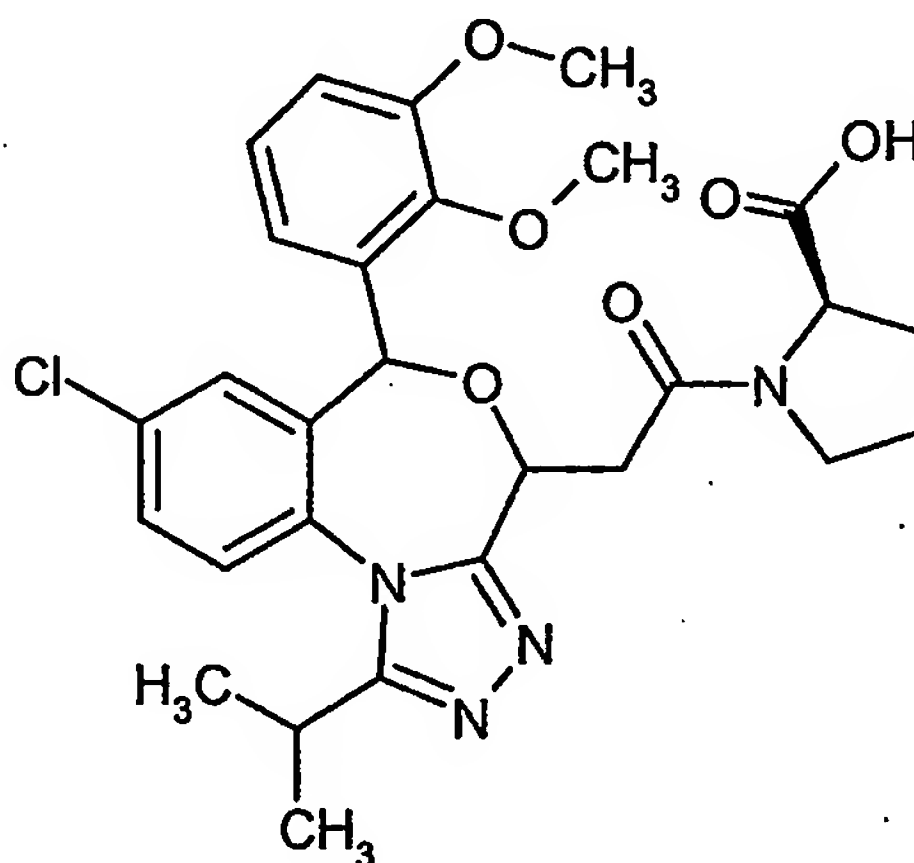
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.74-1.92 (m, 3H), 2.04-2.28 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H, teilweise überdeckt durch H₂O-Signal), 3.50 (pseudo-quint, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H).

5 HPLC (Methode 2): R_t = 4.98 min.

MS (ESI): m/z = 611.4 und 613.4 [M+H]⁺.

Beispiel 32

1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-D-prolin



10

Eine Lösung von 59 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31 in 1 ml Dichlormethan wird mit 0.5 ml Trifluoessigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der Ansatz zur Trockene eingengt und mit Ethylacetat gegen Wasser extrahiert. Das so gewonnene Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 33 mg (62% d. Th.)
15 der Titelverbindung erhalten.

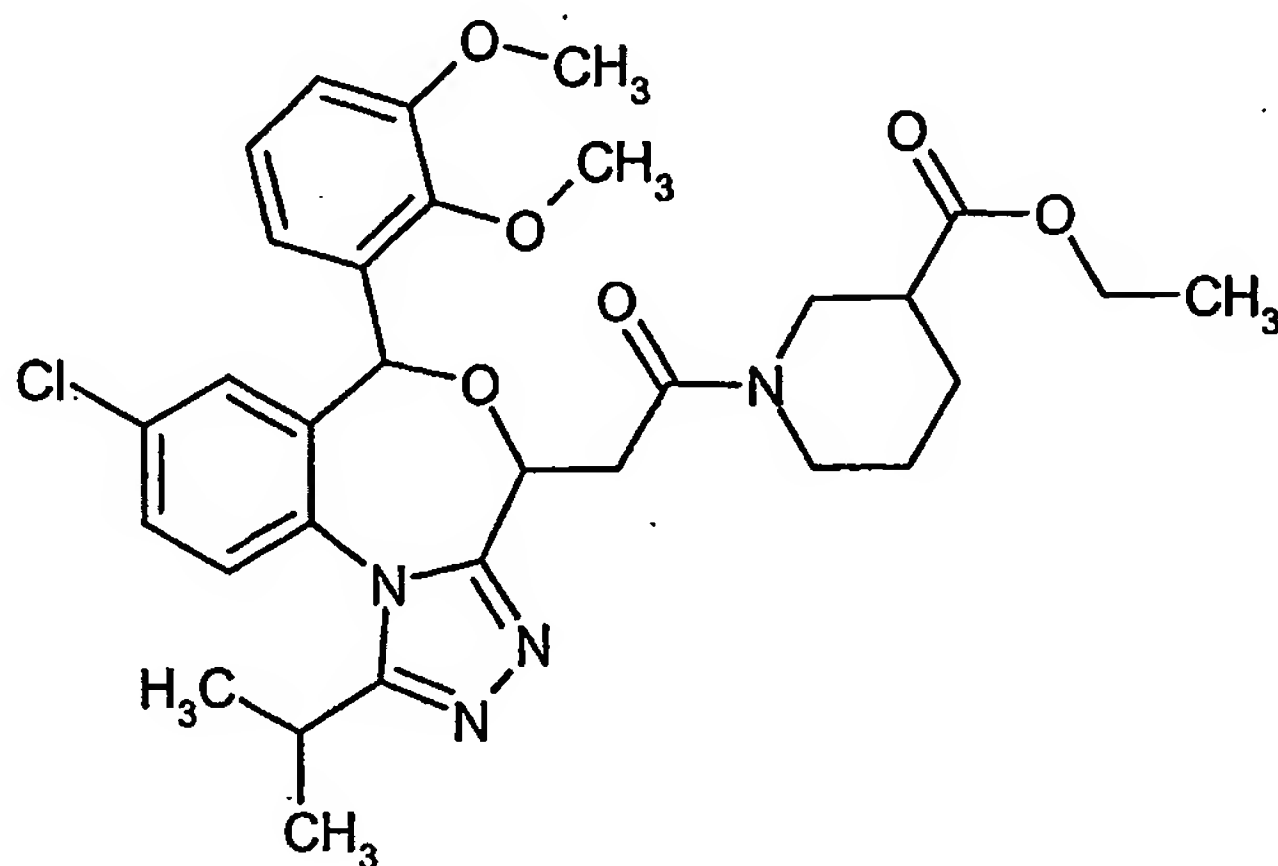
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.77-2.32 (m, 4H), 3.13 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.43-3.67 (m, 3H), 4.23 (dd, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 12.78 (1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.34 min.

20 MS (ESI): m/z = 555.4 und 557.4 [M+H]⁺.

Beispiel 33

1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-3-carbonsäureethylester



- 5 Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 36 mg (0.23 mmol) Piperidin-3-carbonsäureethylester (als Racemat) zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC
10 gereinigt. Es werden 80 mg (77% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

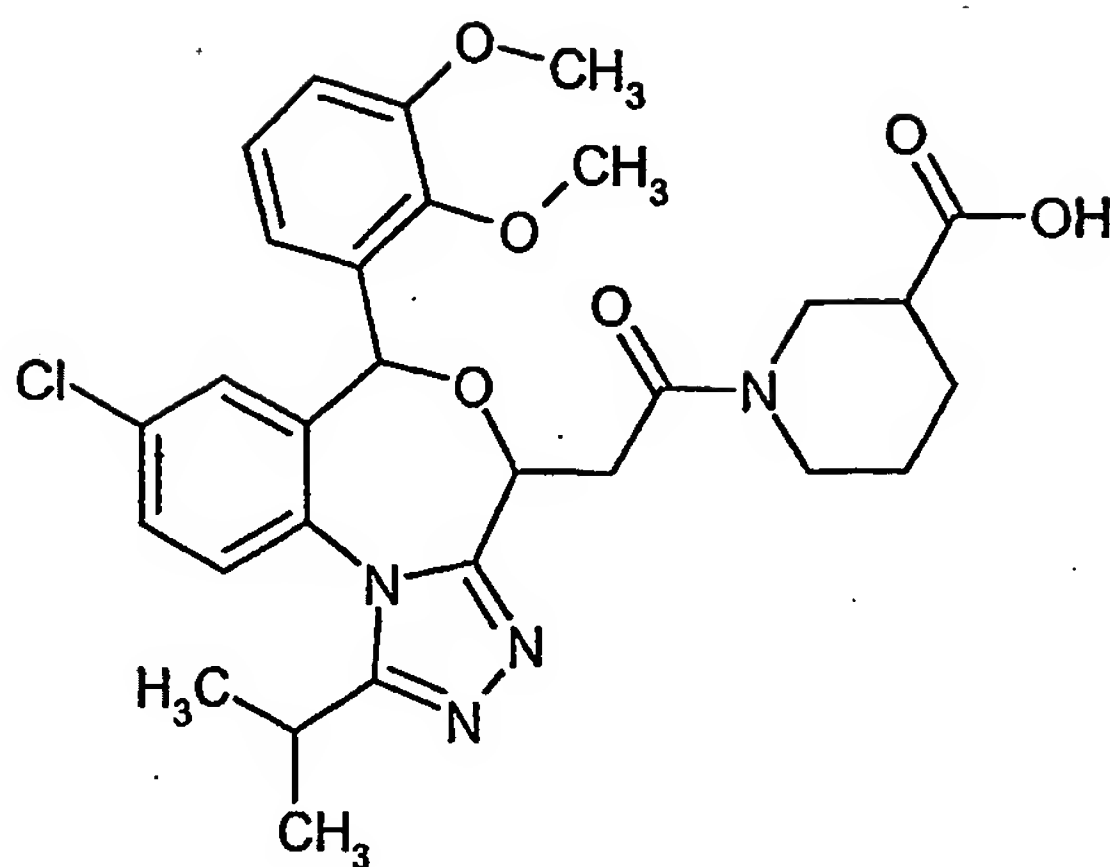
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.17 und 1.18 (2t, 3H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.27-2.37 und 2.53-2.59 (2m, 1H), 2.72 und 2.83 (2dd, 1H), 3.01-3.22 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.91 (m, 1H), 4.07 (q, 2H), 4.27 und 4.37 (2m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.97 (d,
15 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.81 min.

MS (ESI): *m/z* = 597.4 und 599.4 [*M*+*H*]⁺.

Beispiel 34

1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-3-carbonsäure
20



- Eine Lösung von 62 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33 in 2.5 ml Dioxan wird mit 1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 4 Stunden auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt.
- 5 Es werden 44 mg (74% d.Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

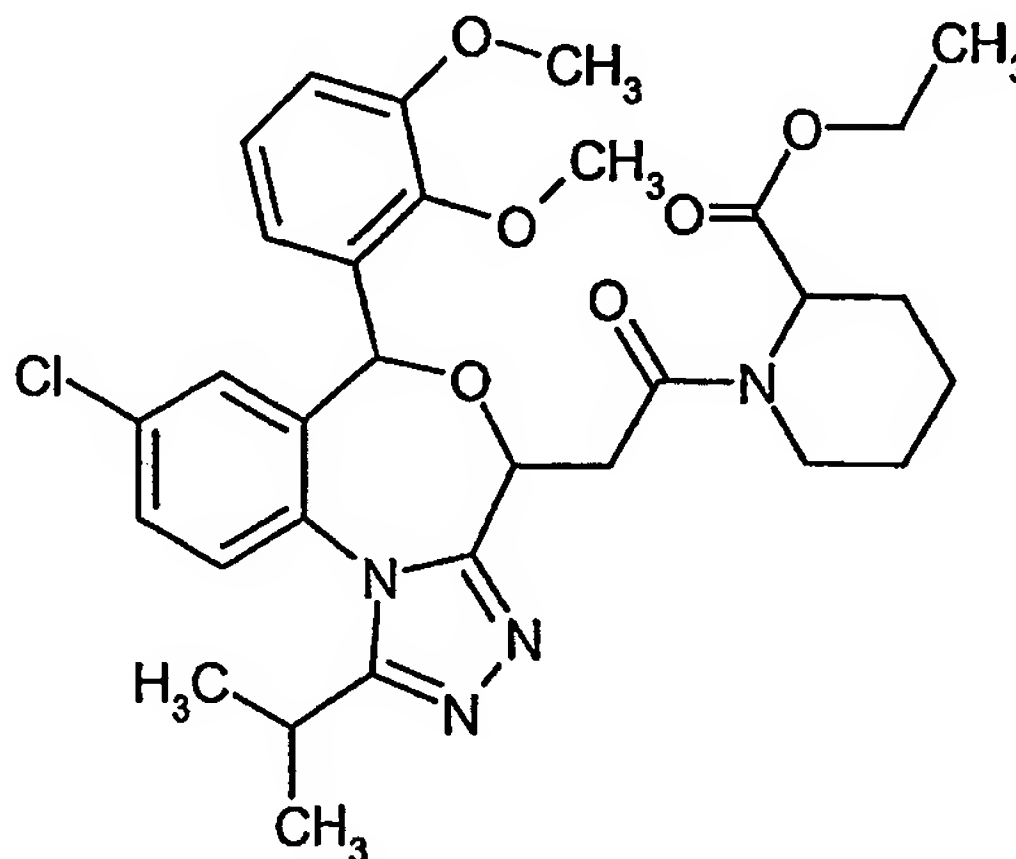
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.14-1.38 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.53-1.72 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.18-2.30 und 2.59-2.77 (2m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 3.38-3.54 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.97 (m, 1H), 4.33 und 4.41 (2m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.11-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

- 10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.40 min.

MS (ESI): m/z = 569.3 und 571.3 [M+H]⁺.

Beispiel 35

1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-2-carbonsäureethylester



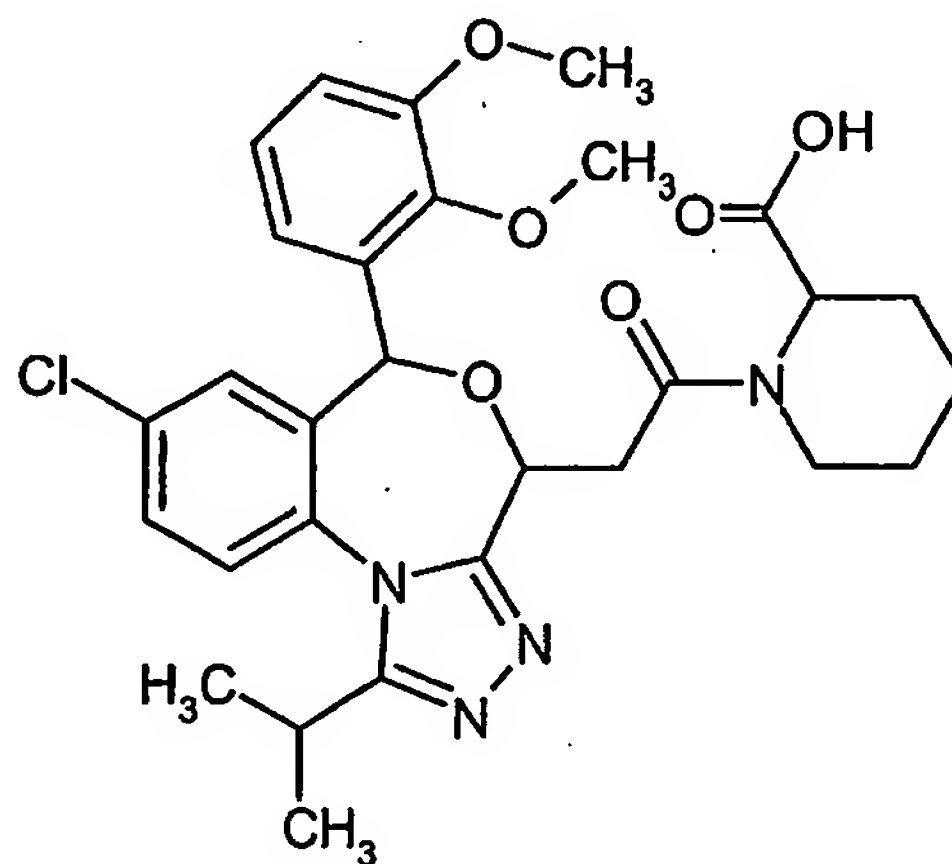
- Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 36 mg (0.23 mmol) Piperidin-2-carbonsäureethylester (als Racemat) zugesetzt und das Gemisch über 5 Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 83 mg (80% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.96$ min.

MS (ESI): $m/z = 597.4$ und 599.4 $[M+H]^+$.

Beispiel 36

- 10 1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-2-carbonsäure



- Eine Lösung von 62 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35 in 2.5 ml Dioxan wird mit 1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 10 Stunden auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. 15 Dabei werden die beiden diastereomeren Produkte voneinander getrennt jeweils als weisse Feststoffe erhalten.

Diastereomer 36-1:

11 mg (19% d. Th.)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.98$ (d, 2H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.98-3.20 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m,

1H), 4.75-4.87 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 12.70 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.48$ min.

MS (ESI): $m/z = 569.3$ und 571.3 $[M+H]^+$.

5 Diastereomer 36-2:

11 mg (19% d. Th.)

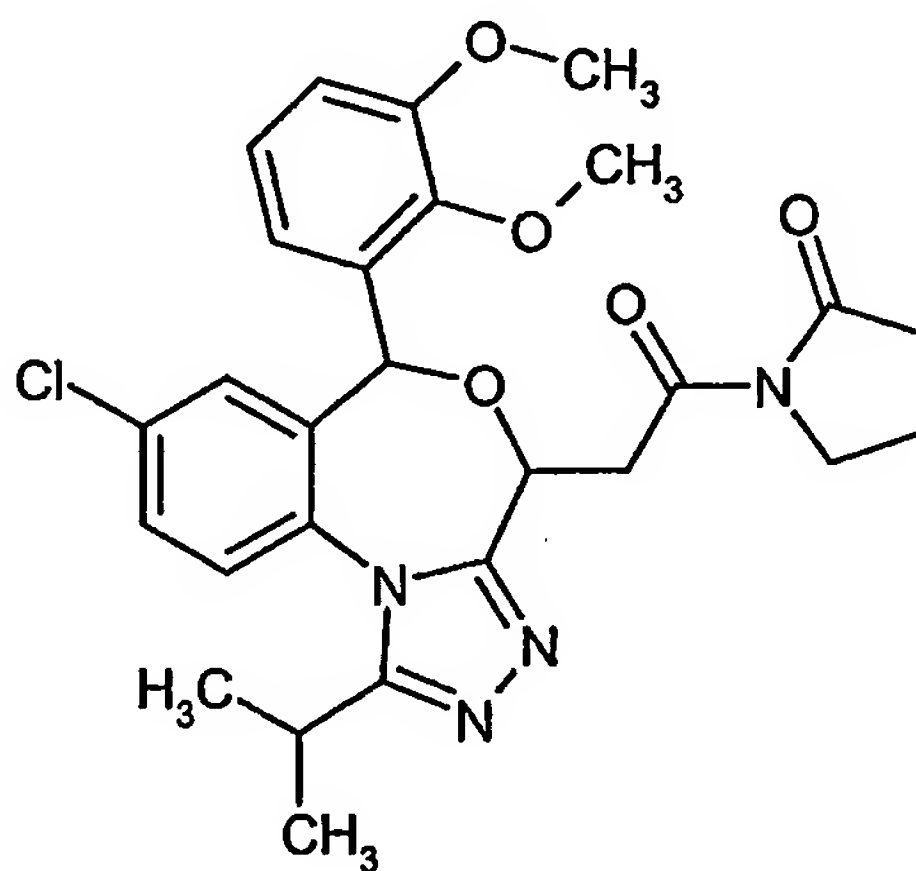
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.98$ (d, 2H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.07-2.28 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

10 HPLC (Methode 2): $R_t = 4.61$ min.

MS (ESI): $m/z = 569.3$ und 571.3 $[M+H]^+$.

Beispiel 37

1- $\{[8\text{-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl\}$ pyrrolidin-2-on



15

Eine Lösung von 100 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 2 ml 1,2-Dichlorethan wird nacheinander mit 80 μl Thionylchlorid (1.09 mmol) und 2 Tropfen *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Es wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Der Rückstand wird in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, mit 76 μl (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 18 μl 2-Pyrrolidon versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach dieser Zeit wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 35 mg (30% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

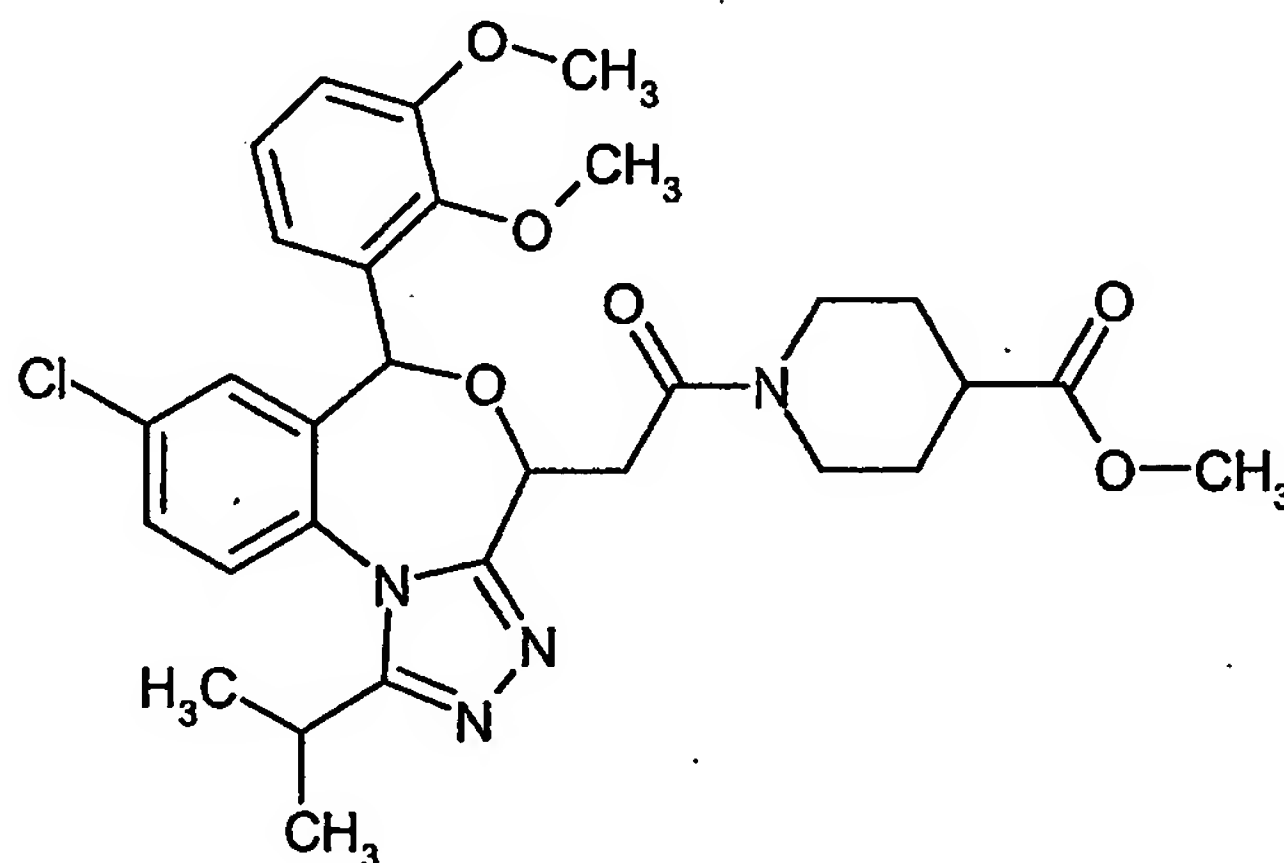
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.95 (quint, 2H), 2.58 (dt, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.72 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.63 min.

MS (ESI): m/z = 525.3 und 527.3 [M+H]⁺.

Beispiel 38

1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-4-carbonsäuremethylester



Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 33 mg (0.23 mmol) Piperidin-4-carbonsäuremethylester zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 64 mg (63% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

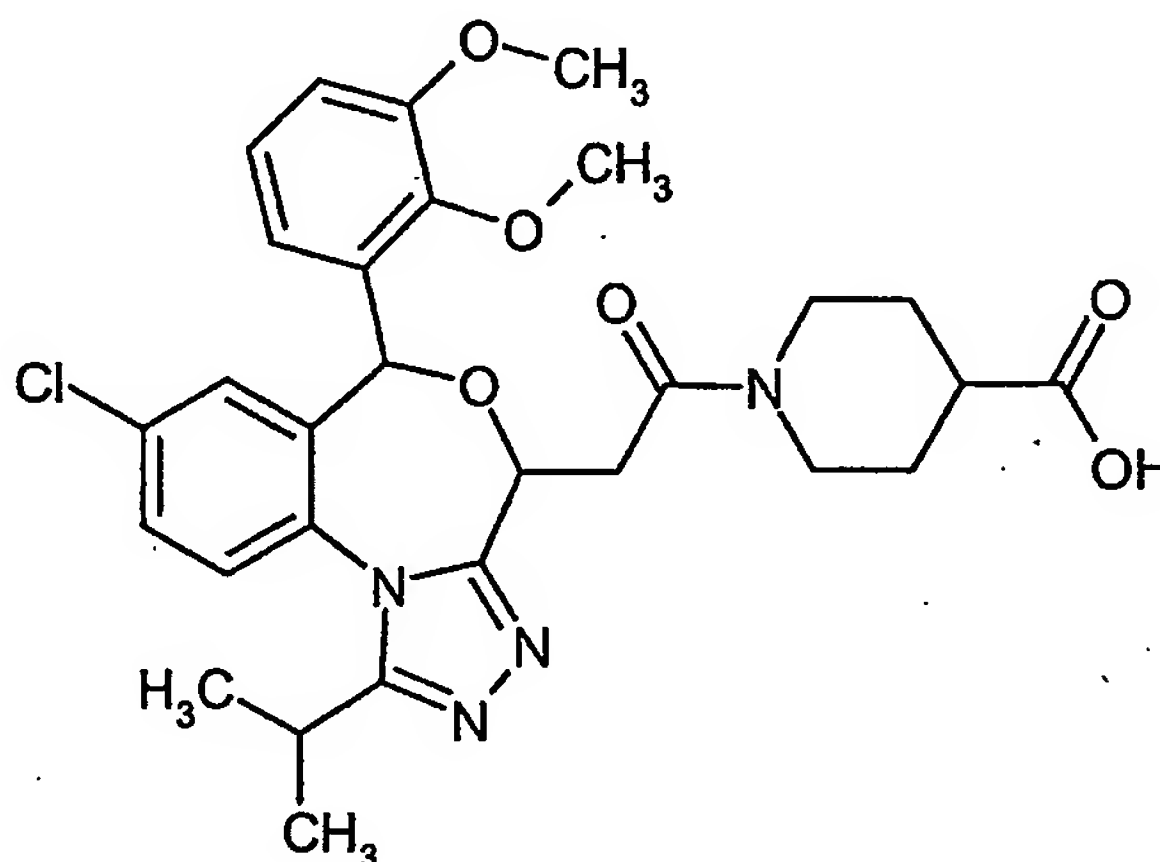
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.30-1.43 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.48-1.67 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 2H), 2.57-2.80 (m, 2H), 3.01-3.22 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 2H), 3.61 und 3.63 (2s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.60 min.

MS (ESI): $m/z = 583.3$ und 585.3 $[M+H]^+$.

Beispiel 39

1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperidin-4-carbonsäure



5

Eine Lösung von 56 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38 in 1.5 ml Dioxan wird mit 0.5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 20 mg (36% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

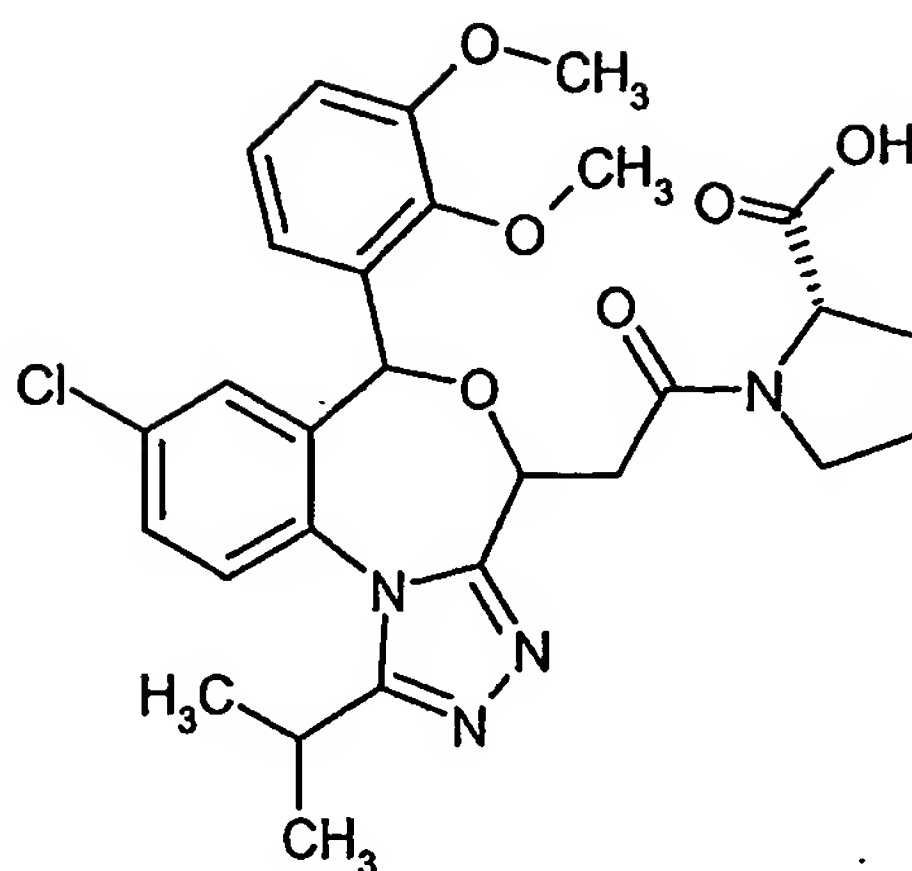
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 2H), 2.97-3.37 (m, 3H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.71 und 4.79 (2t, 1H), 5.30 und 5.33 (2s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 12.32 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.31$ min.

- 15 MS (ESI): $m/z = 569.3$ und 571.3 $[M+H]^+$.

Beispiel 40

1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-L-prolin



Analog zu der in den Beispielen 31 und 32 beschriebenen Weise wird ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) und L-Prolin-*tert.*-butylester die Titelverbindung erhalten.

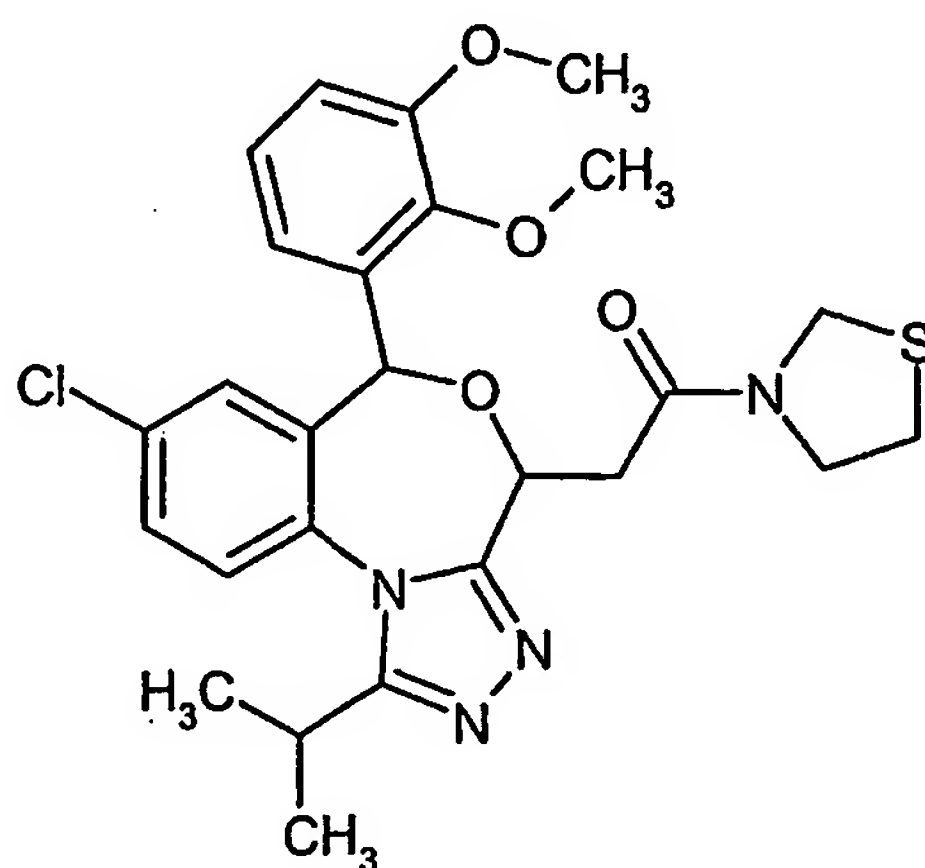
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.83-2.00 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H), 4.76 (t, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 12.48 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

- 10 MS (ESI): m/z = 555.4 und 557.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 41

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4-[2-oxo-2-(1,3-thiazolidin-3-yl)ethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Eine Lösung von 150 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 222 mg (0.43 mmol) PyBOP und 74 μ l (0.43 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 34 μ l (0.43 mmol) Thiazolidin zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 134 mg (77% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

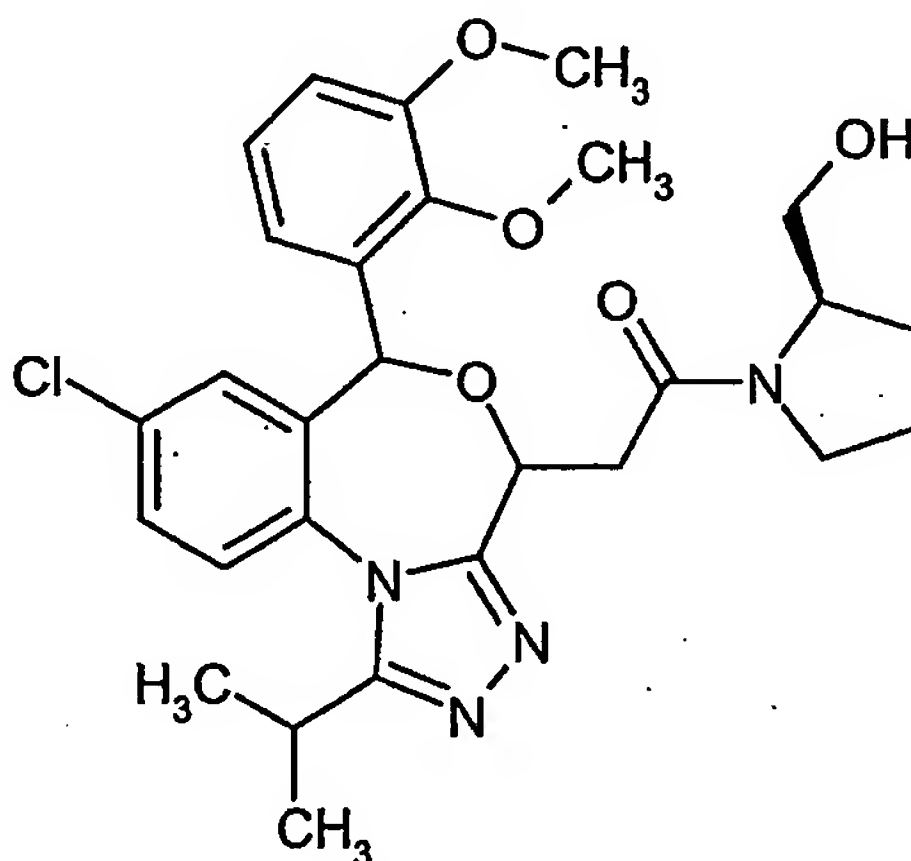
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.99 (t, 1H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.64-3.79 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.79 (t, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.57 min.

MS (ESI): m/z = 529.4 und 531.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 42

((2*R*)-1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-2-yl)methanol



15

Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 23 mg (0.23 mmol) (*R*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 74 mg (76% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

20

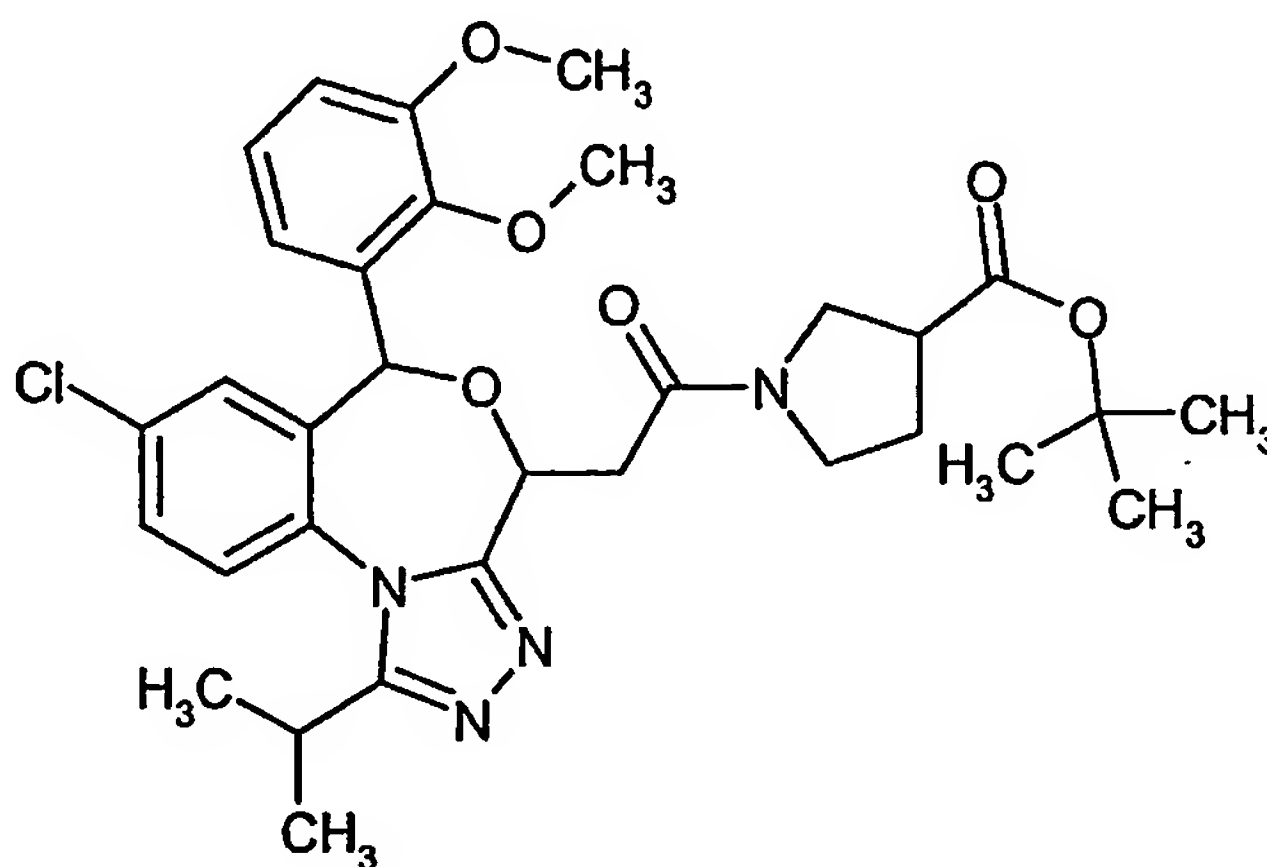
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.73-1.94 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 1H), 3.18-3.37 (m, 2H), 3.41-3.60 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.92 und 4.22 (2m, 1H), 4.69, 4.79 und 4.92 (3m, 2H), 5.31 und 5.32 (2s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

5 HPLC (Methode 2): R_t = 4.35 min.

MS (ESI): m/z = 541.4 und 543.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 43

1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-carbonsäure-*tert*.-butylester



10

Eine Lösung von 100 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 148 mg (0.28 mmol) PyBOP und 37 mg (0.28 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 97 mg (0.28 mmol) 3-Pyrrolidincarbonsäure-*tert*.-butylester (als Racemat) zugesetzt und das Gemisch
15 über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 91 mg (68% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

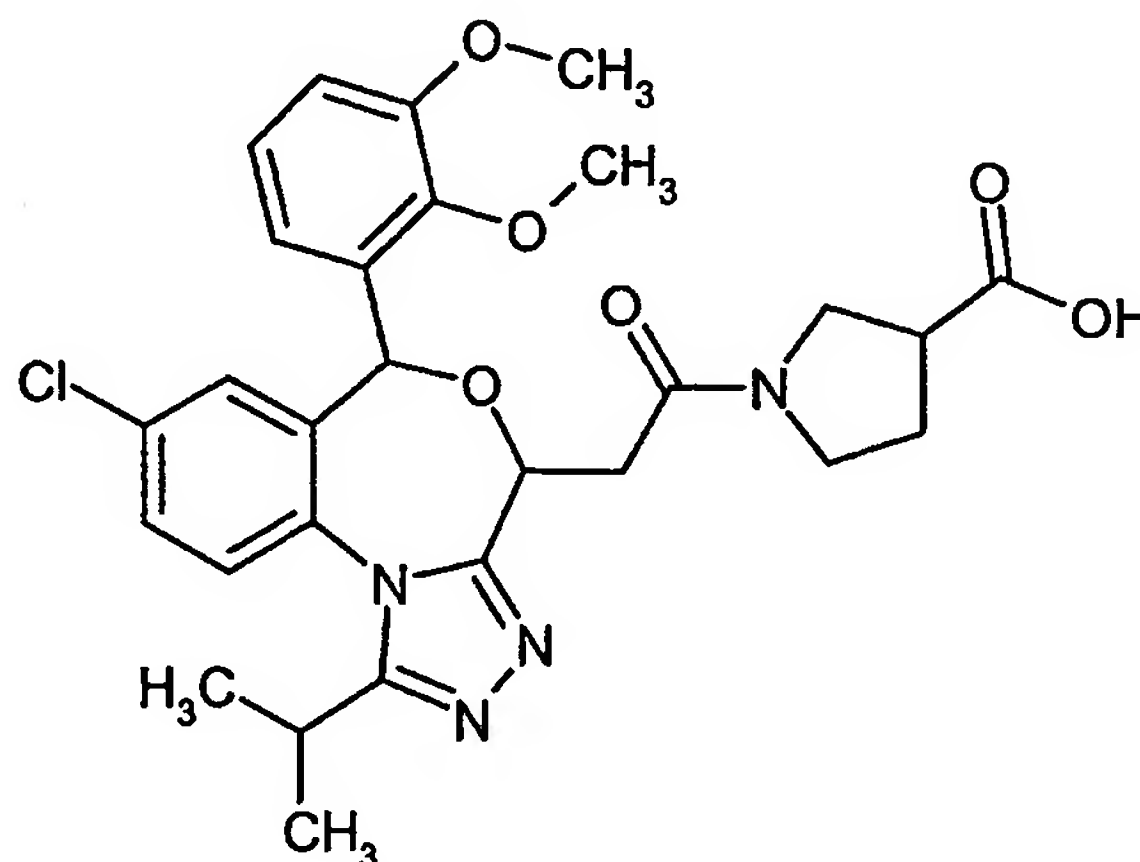
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (d, 3H), 1.39-2.19 (m, 2H), 2.97-3.19 (m, 3H), 3.48-3.71 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.78 (t, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

20 HPLC (Methode 2): R_t = 4.95 min.

MS (ESI): m/z = 611.5 und 613.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 44

1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-carbonsäure



- 5 Eine Lösung von 69 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 in 1.5 ml Dichlormethan wird mit 0.7 ml Trifluoessigsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 42 mg (67% d.Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

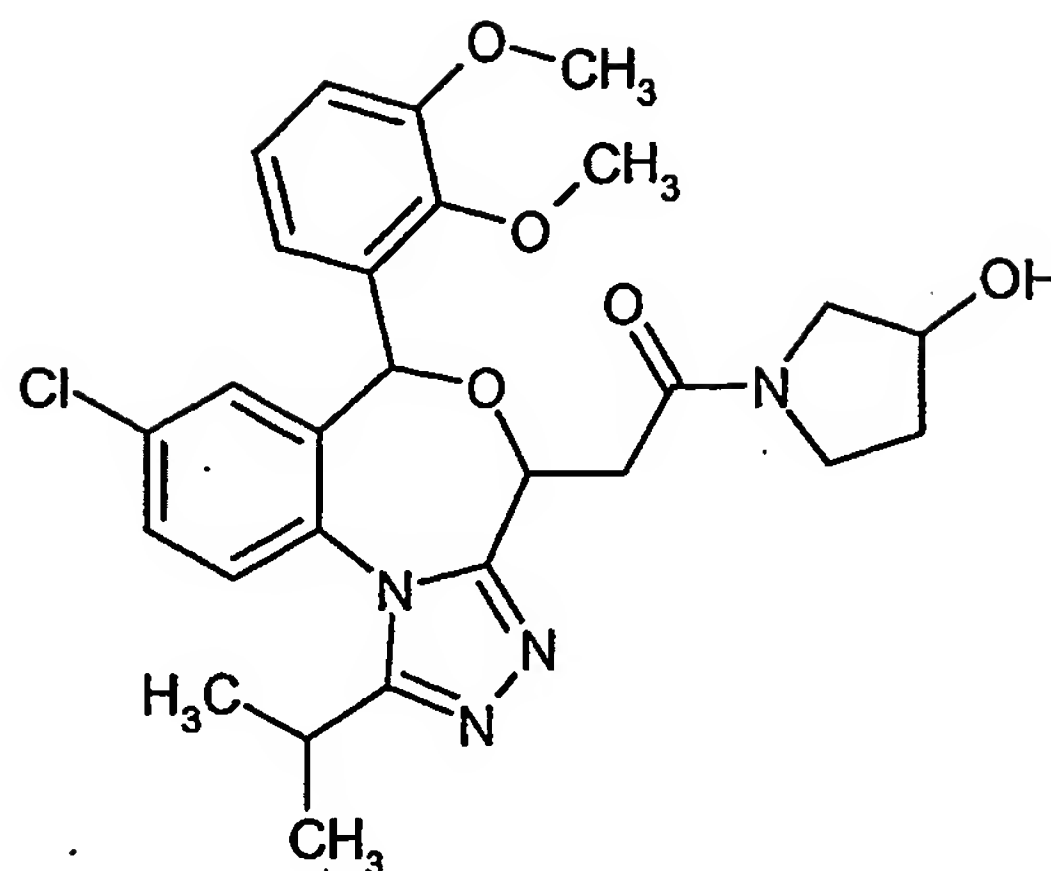
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.52 (d, 3H), 1.92-2.21 (m, 2H),
10 2.97-3.20 (m, 3H), 3.42-3.71 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 12.52 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.21 min.

MS (ESI): *m/z* = 555 und 557 [M+H]⁺.

Beispiel 45

- 15 1-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-ol



Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 20 mg (0.23 mmol) 3-Hydroxypyrrolidin (als Racemat) zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 76 mg (82% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

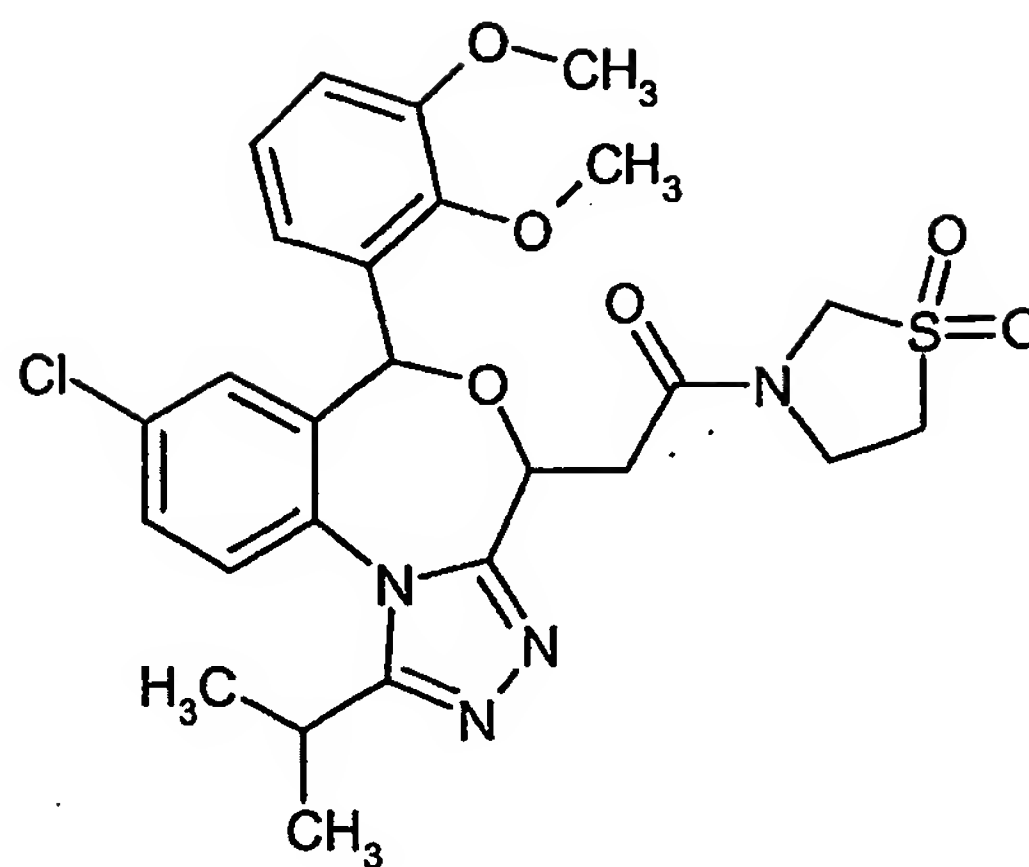
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.70-2.01 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 1H), 3.42-3.74 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.24 und 4.32 (2m, 1H), 4.78 (t, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.15 min.

MS (ESI): m/z = 527.3 und 529.3 [M+H]⁺.

Beispiel 46

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-[2-(1,1-dioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Eine Lösung von 80 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 in 3 ml eines Gemisches aus Eisessig und Wasser (5:1) wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 36 mg (0.23 mmol) Kaliumpermanganat in wenig Wasser versetzt. Nach einstündigem Rühren wird mit 30 ml Wasser
 5 versetzt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 77 mg (91% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

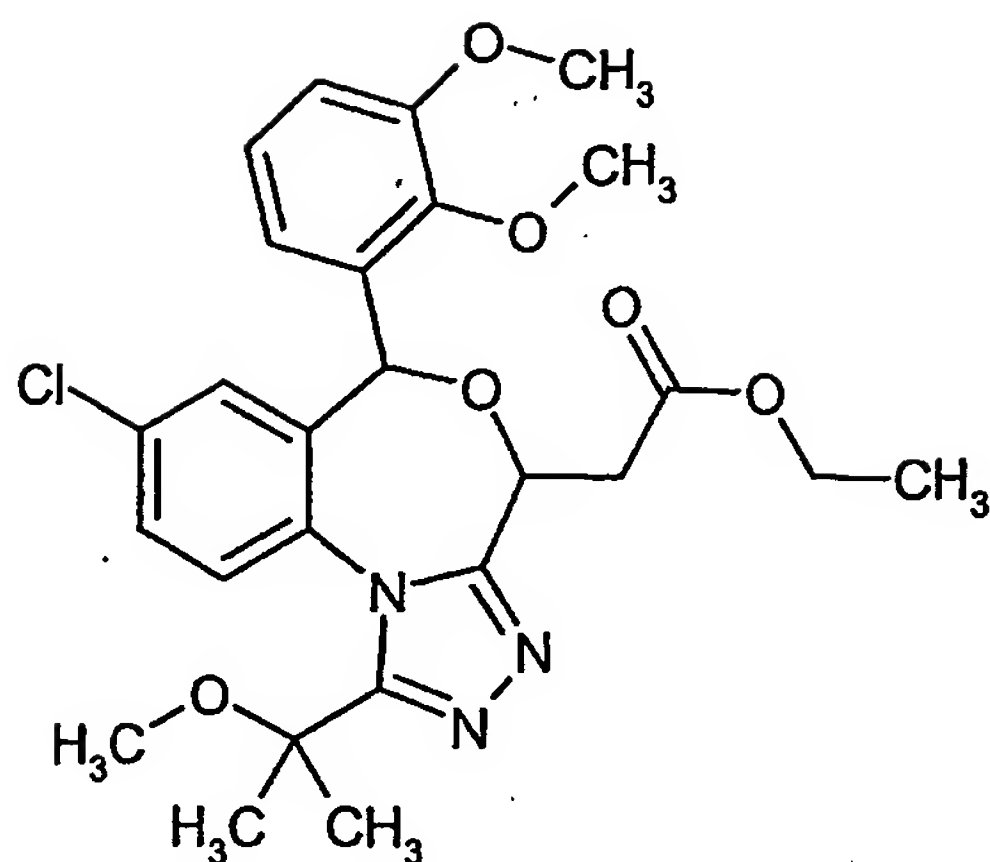
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.39-3.57 (m, 4H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.43 min.

MS (ESI): m/z = 561.4 und 563.4 [M+H]⁺.

15 Beispiel 47

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-methoxy-1-methylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl]essigsäure-ethylester



Eine Lösung von 5.6 g (12.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 2.55 g (19.27 mmol) 2-Methoxy-2-methylpropanoylhydrazid [CAS-Nr. 54871-29-3] in 60 ml Dioxan wird zum Rückfluss erhitzt. Nach 15 Stunden werden weitere 1.95 g des Hydrazids hinzugefügt und das Erhitzen unter
 5 Rückfluss für einen weiteren Tag fortgesetzt. Anschliessend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgradient Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1) gereinigt. Es werden 4.38 g (66% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Ausserdem werden 0.9 g (16% d. Th.) des eingesetzten Thioamids zurückgewonnen.

10 Diastereomergemisch 47-1:

HPLC (Methode 2): $R_f = 4.88$ min. (56%) und 5.05 min. (44%)

MS (ESI): $m/z = 516.5$ und 518.5 $[M+H]^+$.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt chromatographisch (Kromasil 100 C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Eluent: 0.2% Trifluoessigsäure in Wasser/Acetonitril (35:65); Fluss: 25 ml/min.; Ofen:
 15 40°C; UV-Detektion: 210 nm). Es werden 2.22 g des Diastereomers 47-2 und 1.69 g des Diastereomers 47-3 erhalten.

Diastereomer 47-2, racemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.38$ (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.18-3.42 (m, 2H, teilweise überdeckt durch H_2O -Signal), 3.64 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.77 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.02 (d, 1H).
 20

HPLC (Methode 2): $R_f = 4.88$ min.

MS (ESI): $m/z = 516$ und 518 $[M+H]^+$.

Diastereomer 47-3, racemisch:

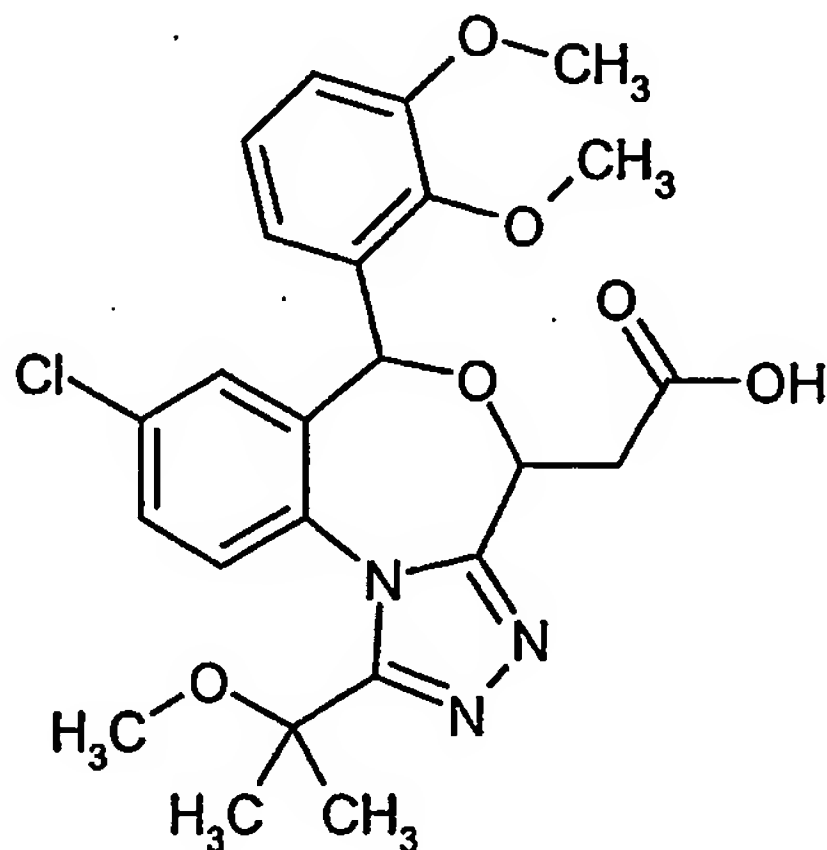
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.18 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (2q, 2H), 4.69 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.09-7.26 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

5 HPLC (Methode 2): R_t = 5.05 min.

MS (ESI): m/z = 516 und 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 48

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-methoxy-1-methylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl]essigsäure



10

1.6 g (3.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47-3 werden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 11 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Anschliessend wird zur Trockene eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.4 g (93% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

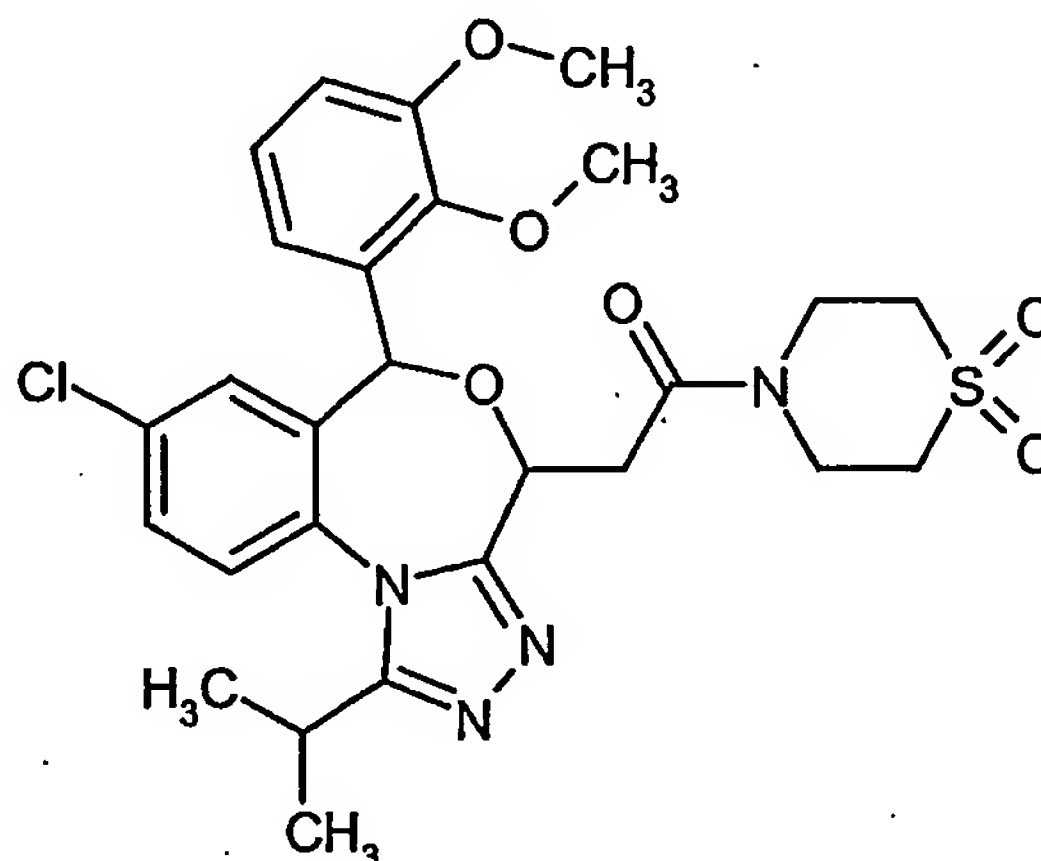
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.65 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.43 min.

MS (ESI): m/z = 488.1 und 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 49

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-[2-(1,1-dioxothiophorin-4-yl)-2-oxoethyl]-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



- 5 Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 31 mg (0.23 mmol) Thiomorpholin-*S,S*-dioxid zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden
- 10 100 mg (99% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

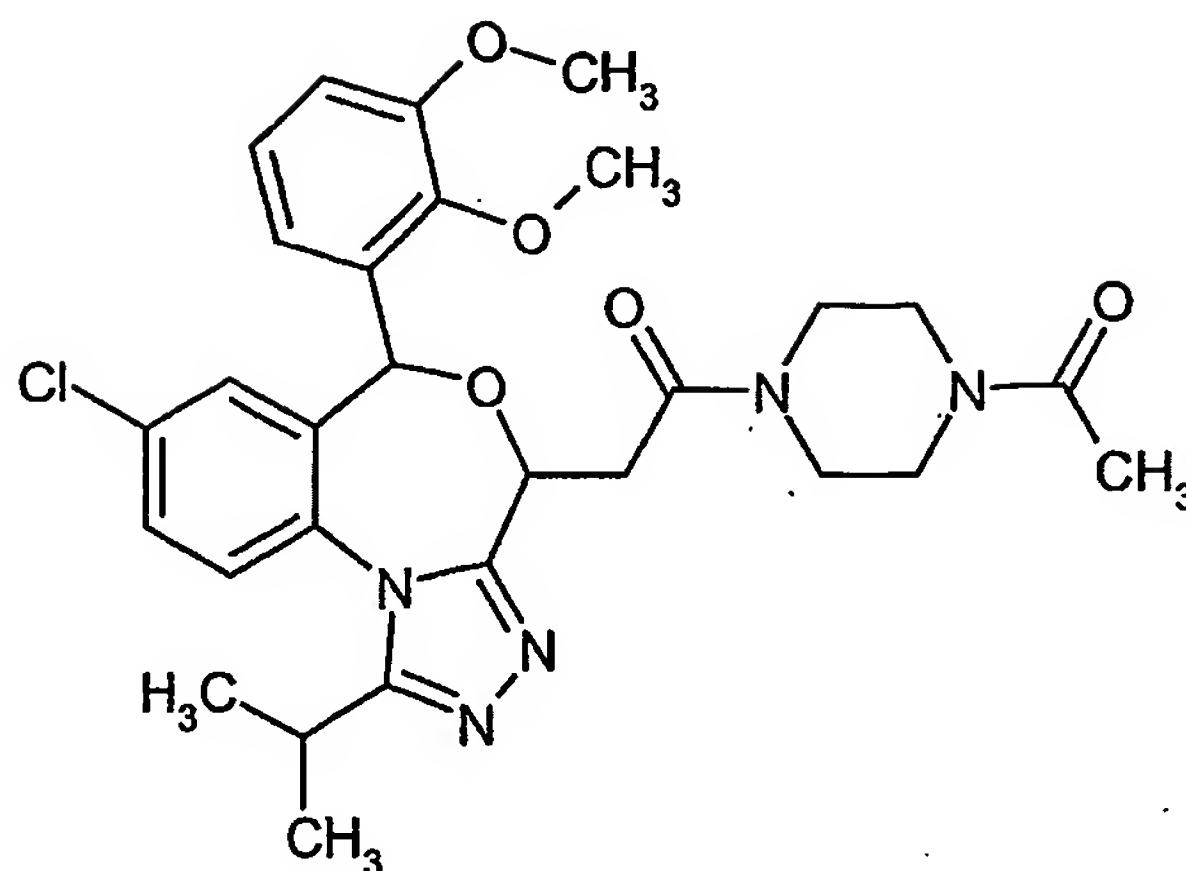
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.19 (dd, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.79 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.41 min.

- 15 MS (ESI): *m/z* = 575.3 und 577.3 [M+H]⁺.

Beispiel 50

4-[2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin



Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 29 mg (0.23 mmol) *N*-Acetylpiperazin zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 63 mg (63% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

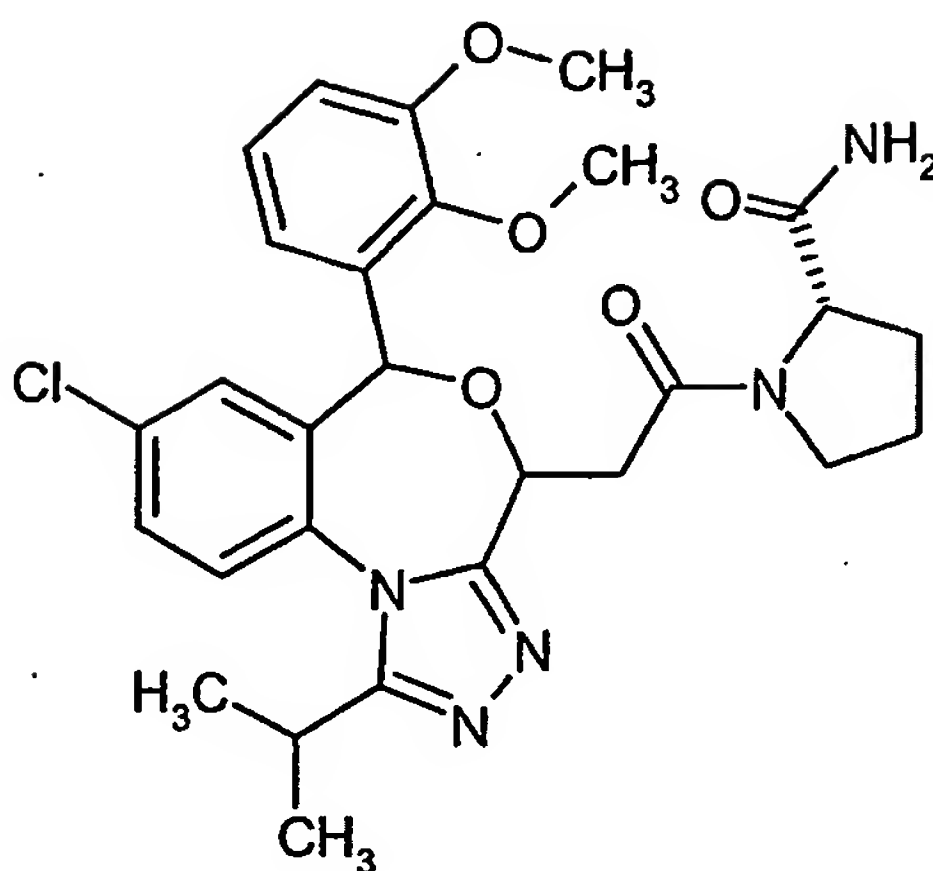
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.37-3.64 (m, 10H), 3.81 (s, 3H), 4.81 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.19 min.

MS (ESI): m/z = 568.3 und 570.3 [M+H]⁺.

Beispiel 51

1-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}-L-prolinamid



Eine Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 118 mg (0.23 mmol) PyBOP und 29 mg (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 26 mg (0.23 mmol) L-Prolinamid zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 82 mg (84% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

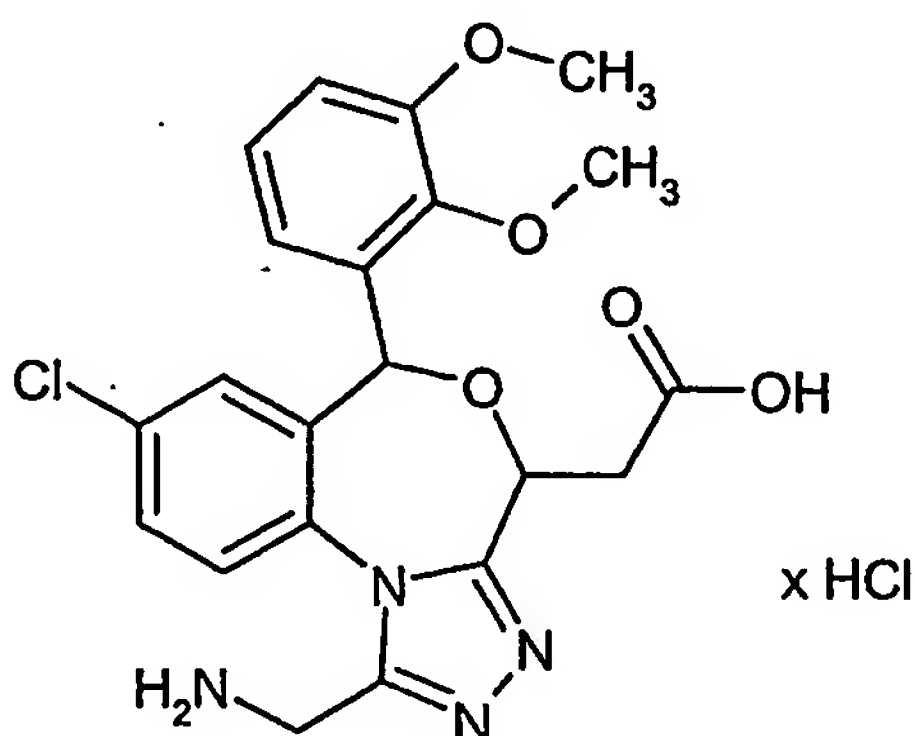
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.72-2.12 (m, 4H), 3.04 (dd, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.12 (dd, 1H), 4.72 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.90 (br. s, 1H), 7.10-7.28 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.11 min.

MS (ESI): m/z = 554.3 und 556.3 [M+H]⁺.

Beispiel 52

[1-(Aminomethyl)-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure-Hydrochlorid



Eine Lösung von 65 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A-3 in 5 ml Dioxan wird mit 0.2 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 36 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

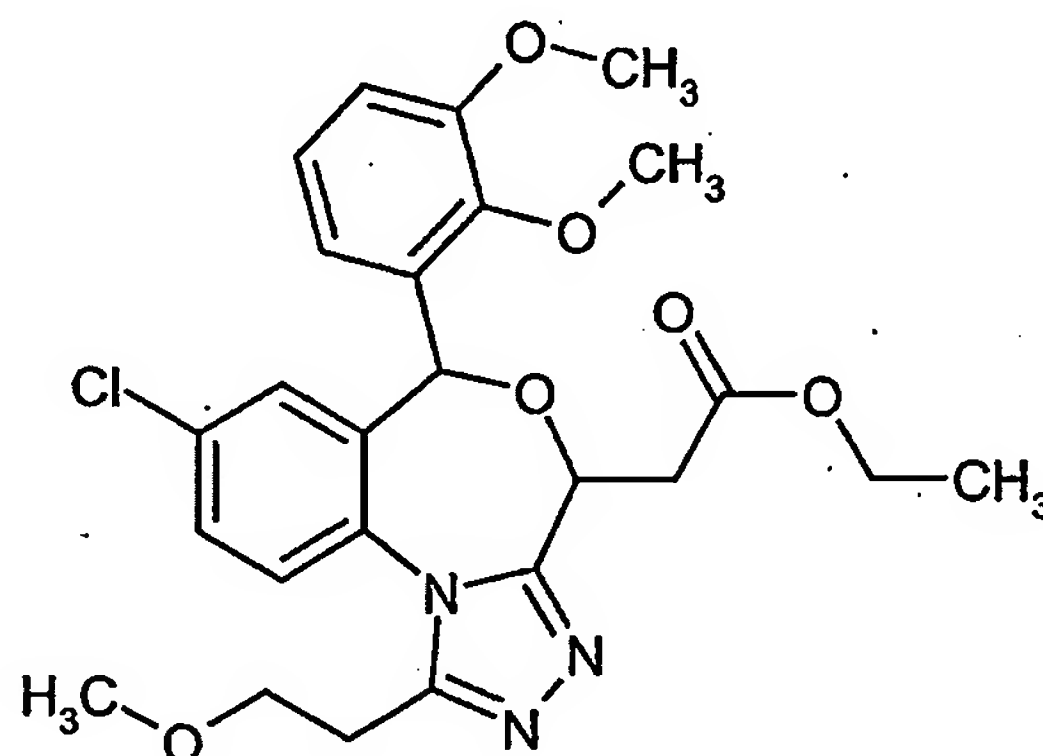
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.01 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.78 (t, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.70 (breit, 4H).

HPLC (Methode 2): R_t = 3.77 min.

MS (ESI): m/z = 445.2 und 447.2 [M+H]⁺.

10 **Beispiel 53**

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxyethyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



- 500 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 271 mg (2.29 mmol) 3-Methoxypropan-
15 hydrazid werden mit 5 ml Dioxan versetzt und 48 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 154 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung.

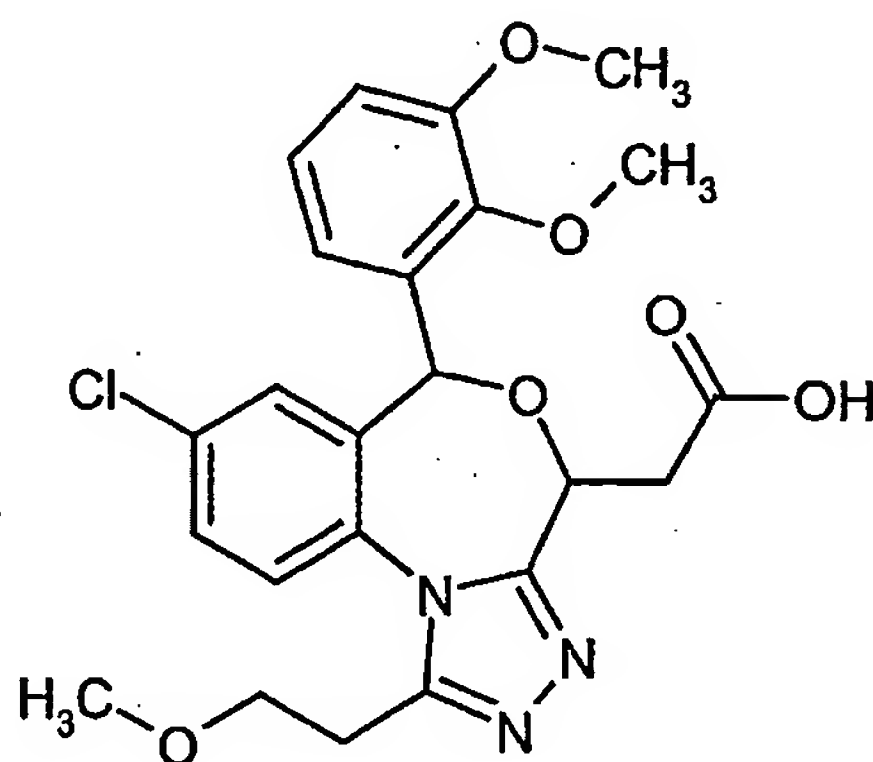
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 3.04-3.25 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.38 (s, 3H),
20 3.65 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.80 (dd, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.06-7.25 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.71 min.

MS (ESI): $m/z = 502 [M+H]^+$.

Beispiel 54

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxyethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



5

130 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53 werden in 5.2 ml Dioxan gelöst und mit fünf Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 50 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

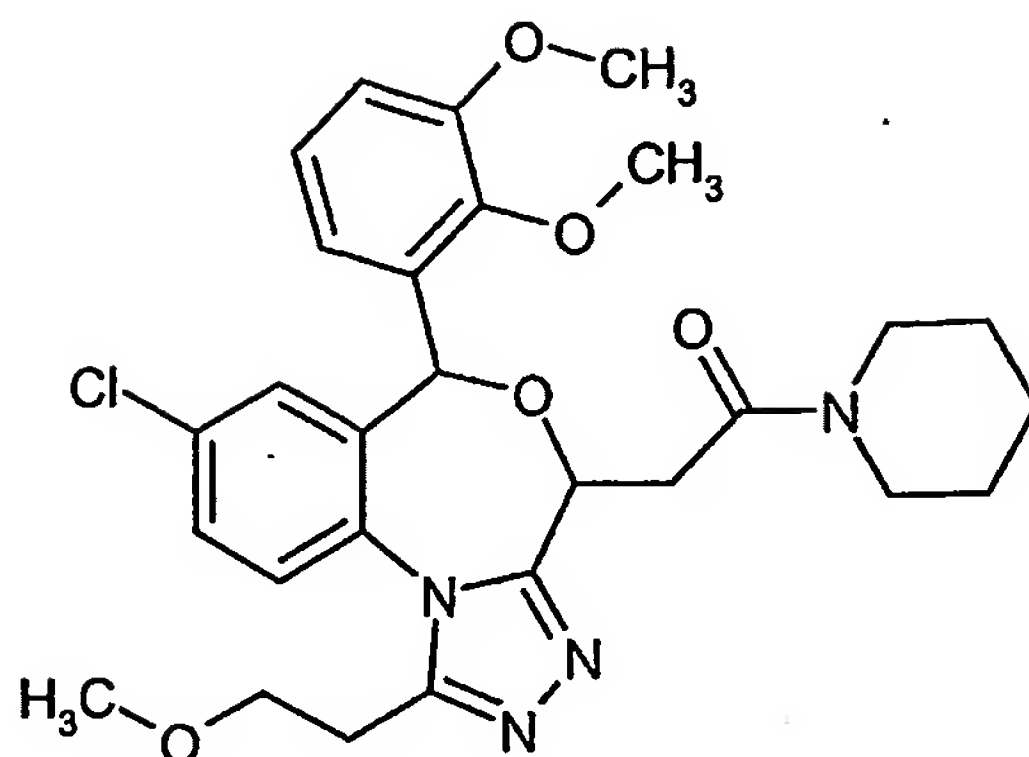
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.00$ (dd, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.19-3.34 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.26$ min.

MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$.

15 Beispiel 55

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin (*racemisches Diastereomer*)



Zu 26 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54 in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 31 mg PyBOP (0.06 mmol) und 8 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.06 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur werden 5 mg Piperidin (0.06 mmol) hinzugefügt. Nach 16 h Rühren
 5 bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 28 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung.

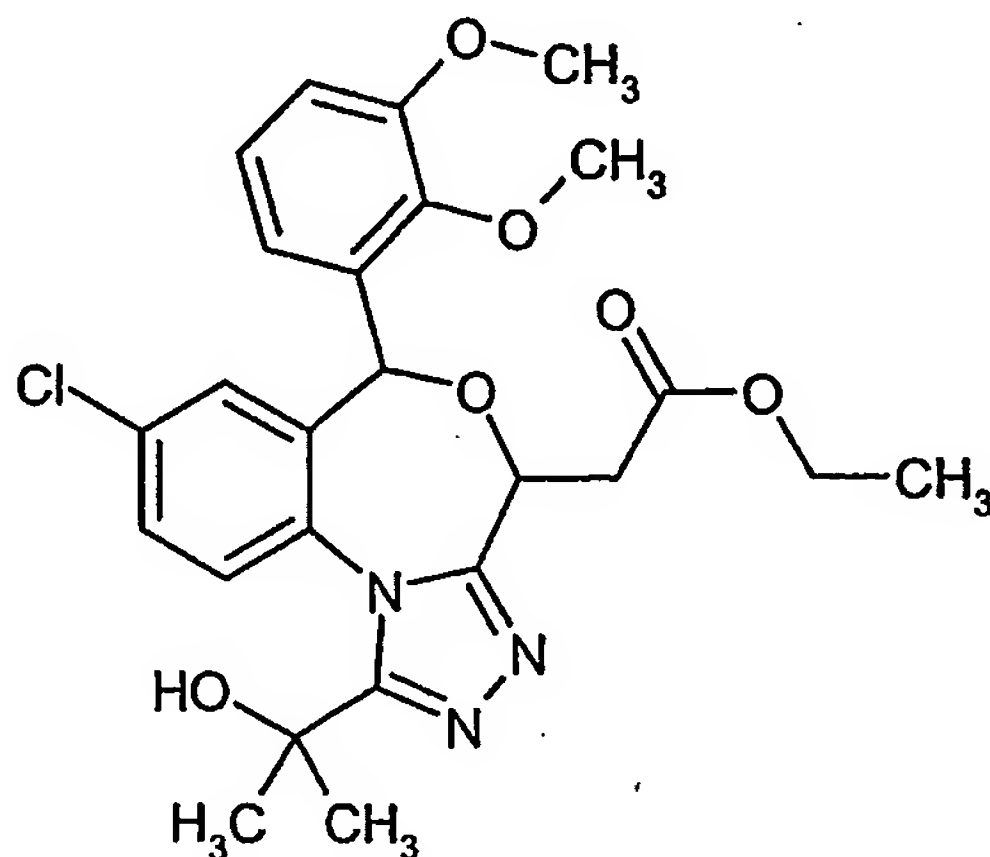
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.40-1.57 (m, 8H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.83 (dd, 1H), 5.43 (s, 1H),
 10 6.65 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.65 min.

MS (ESI): *m/z* = 541 [M+H]⁺.

Beispiel 56

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-
 15 benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester



1.2 g (2.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 365 mg (3.10 mmol) 2-Hydroxy-2-methylpropansäurehydrazid werden mit 18 ml Dioxan versetzt und über Nacht in einem Autoklaven auf 140°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 587 mg eines diastereomeren Gemisches erhalten.

5 Diastereomerengemisch 56-1:

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min. (55%) und 4.57 min. (35%)

MS (ESI): $m/z = 502.3$ und 504.3 $[M+H]^+$.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt chromatographisch (Kromasil 100 C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Eluent: 0.2% Trifluoressigsäure in Wasser/Acetonitril (60:40); Fluss: 25 ml/min.; Ofen: 22°C; UV-Detektion: 210 nm). Es werden 118 mg des Diastereomers 56-2 und 141 mg des Diastereomers 56-3 erhalten.

Diastereomer 56-2, racemisch:

LC/MS (Methode 3): 2.12 min., $m/z = 502.1$ $[M+H]^+$.

Diastereomer 56-3, racemisch:

15 LC/MS (Methode 3): 2.24 min., $m/z = 502.1$ $[M+H]^+$.

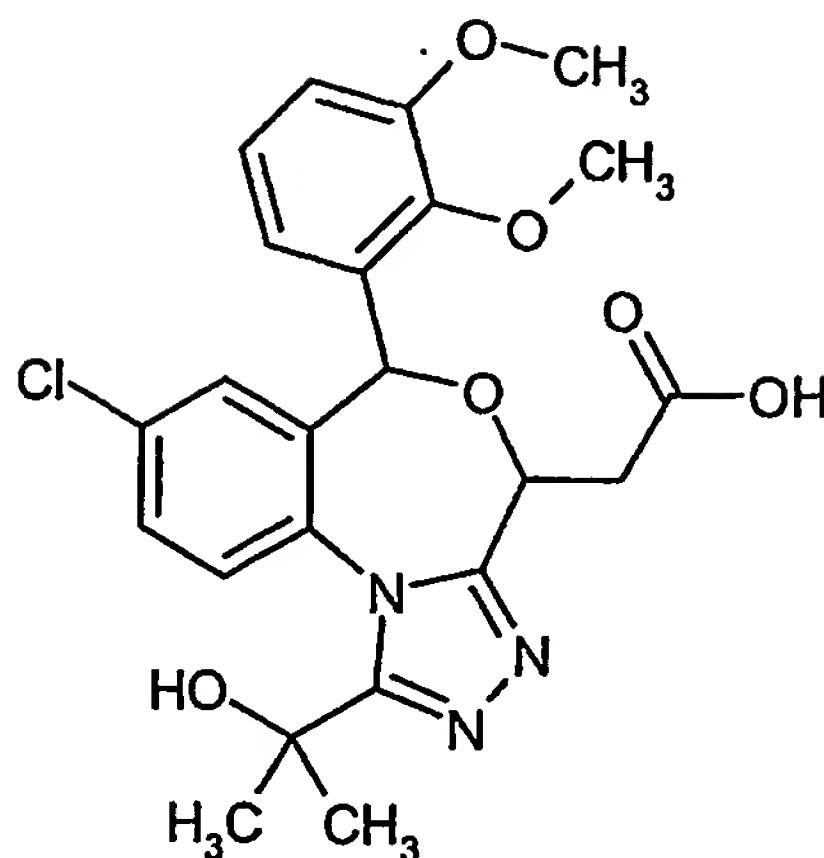
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.66 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.68$ min.

20 MS (ESI): $m/z = 502$ $[M+H]^+$.

Beispiel 57

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl]essigsäure



32 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 56-3 werden in 6 ml Dioxan gelöst und mit vier Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 7 mg (23% d. Th.) der Titelverbindung.

Racemat 57-1:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.69-4.78 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H).

10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.09 min.

MS (ESI): m/z = 474 [M+H]⁺.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase [Agilent 1100 mit DAD-Detektion; Säule: KBD 6175, 250 mm x 20 mm, 10 µm, basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid); Eluent: iso-Hexan/Ethylacetat 2:3; Fluss: 25 ml/min.; Ofen: 24°C; UV-Detektion: 254 nm] werden die Enantiomere getrennt. Bei Enantiomer 57-2 handelt es sich um das Enantiomer mit der geringeren Retentionszeit.

Enantiomer 57-2:

Ausgehend von 312 mg (84% Reinheit) des racemischen Diastereomers 57-1 werden 40 mg des Enantiomers 57-2 isoliert.

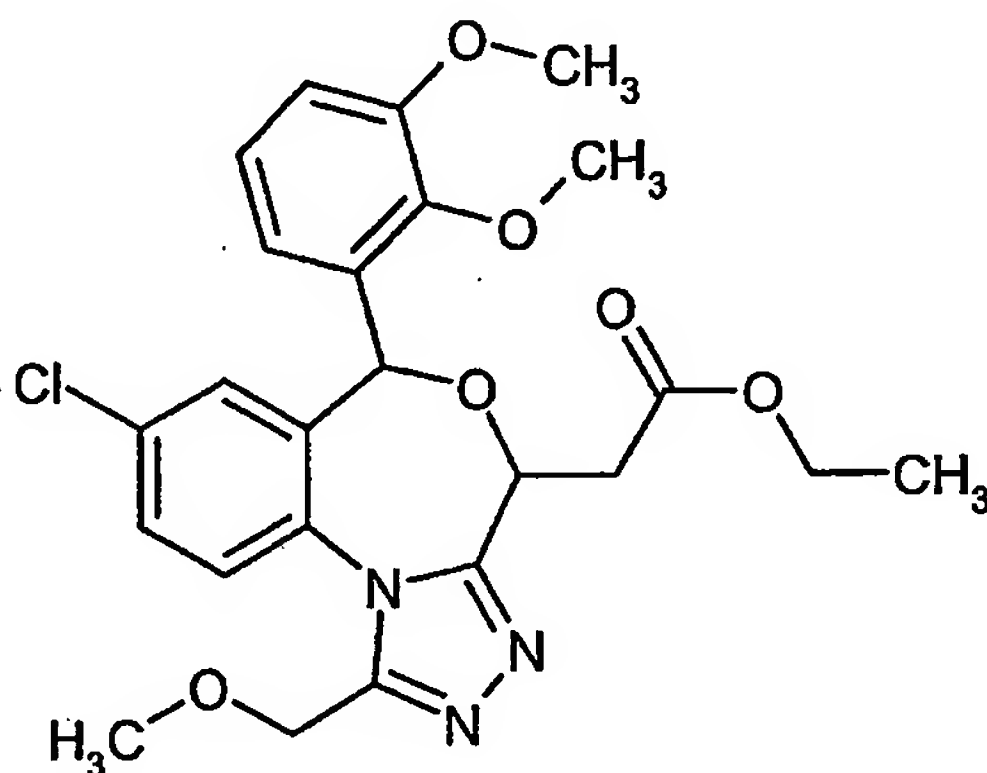
20 HPLC (Methode 2): R_t = 4.09 min.

MS (ESI): m/z = 474 [M+H]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.62 (dd, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H).

Beispiel 58

- 5 [8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(methoxymethyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



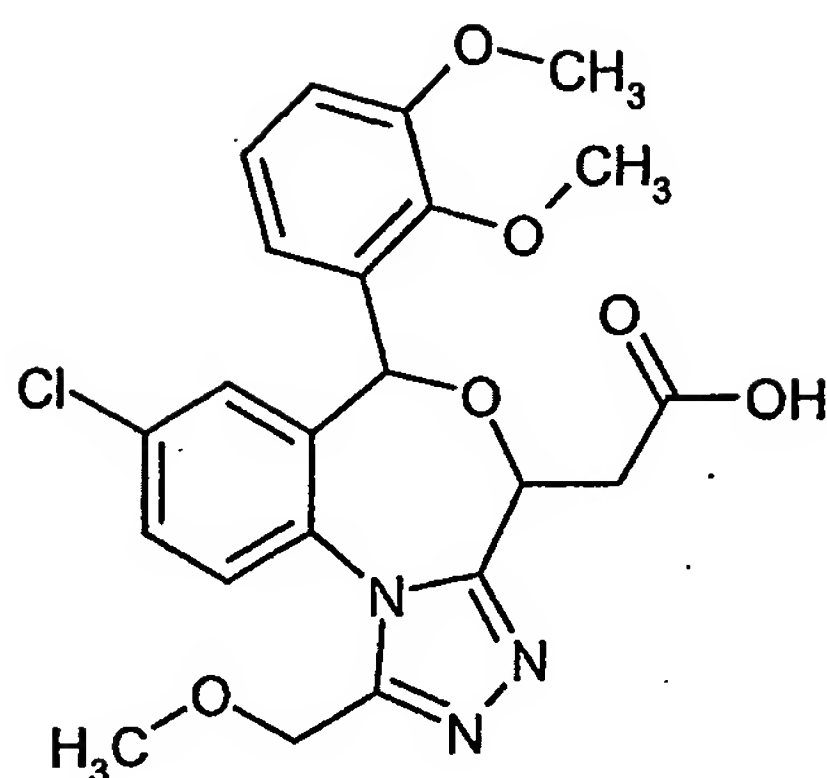
- 500 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 239 mg (2.29 mmol) 2-Methoxyessigsäurehydrazid werden mit 5 ml Dioxan versetzt und 48 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen
10 des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 115 mg (19% d. Th., 91% Reinheit) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 2): R_t = 4.77 min.

MS (ESI): m/z = 488 [M+H]⁺.

15 Beispiel 59

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(methoxymethyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



100 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58 werden in 4 ml Dioxan gelöst und mit vier Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 3 Tage bei 80°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 75 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung.

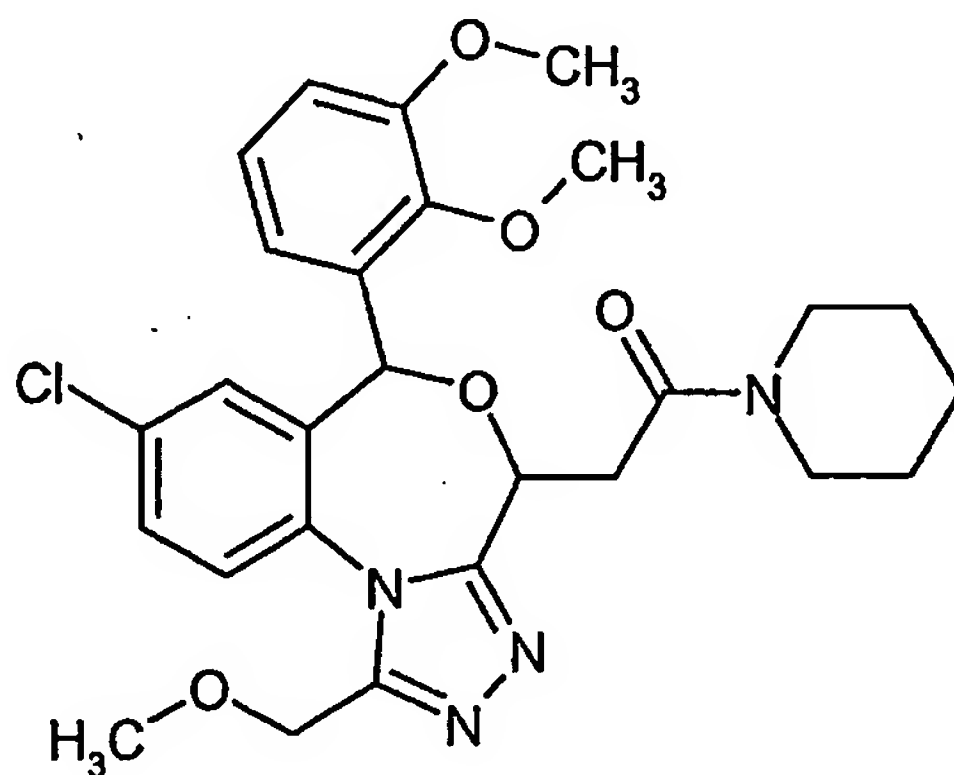
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.04 (dd, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.81 (dd, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.25 min.

10 MS (ESI): m/z = 460 [M+H]⁺.

Beispiel 60

8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(methoxymethyl)-4-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin (*racemisches Diastereomer*)



15 Zu 52 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59 in 2 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 65 mg PyBOP (0.12 mmol) und 16 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.12 mmol) gegeben. Nach 1 h

Rühren bei Raumtemperatur werden 11 mg Piperidin (0.12 mmol) hinzugefügt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 42 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung.

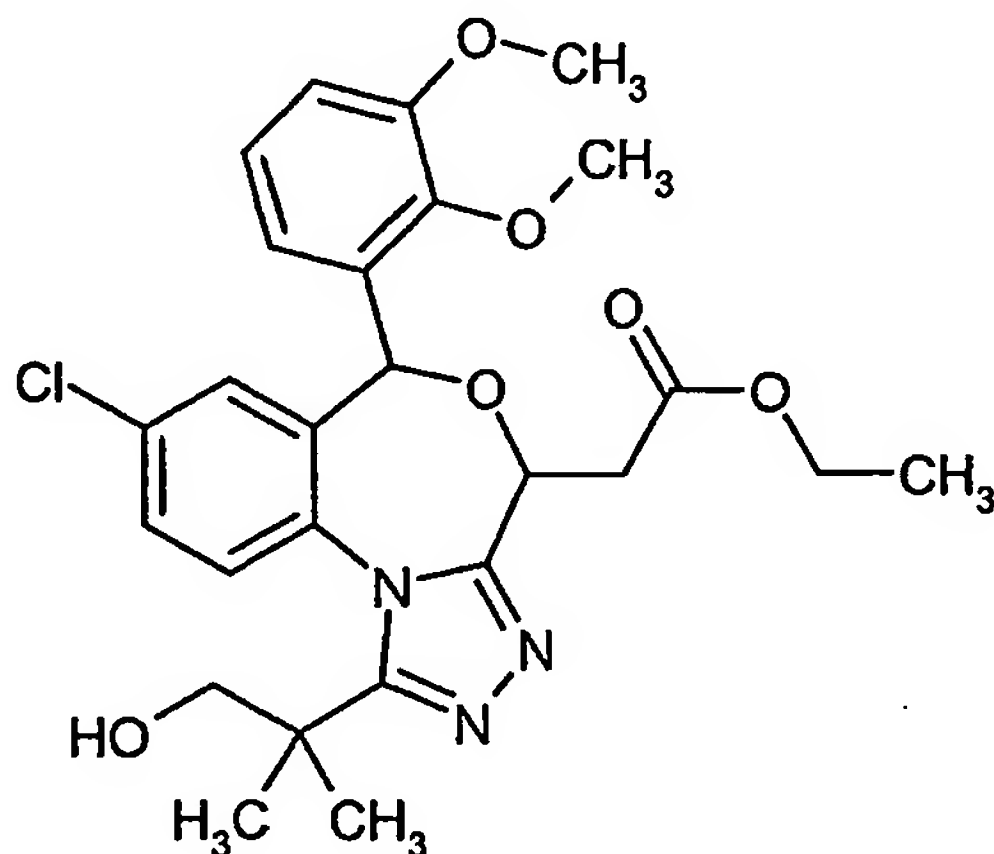
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40-1.57 (m, 8H), 3.04 (dd, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.36-3.58 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.81 (dd, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.66 min.

MS (ESI): m/z = 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Beispiel 61

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



- 500 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 303 mg (2.29 mmol) 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropansäurehydrazid werden mit 8 ml Dioxan versetzt und 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 55 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung.

Diastereomer 61-1, racemisch:

- 20 HPLC (Methode 2): R_t = 4.46 min.

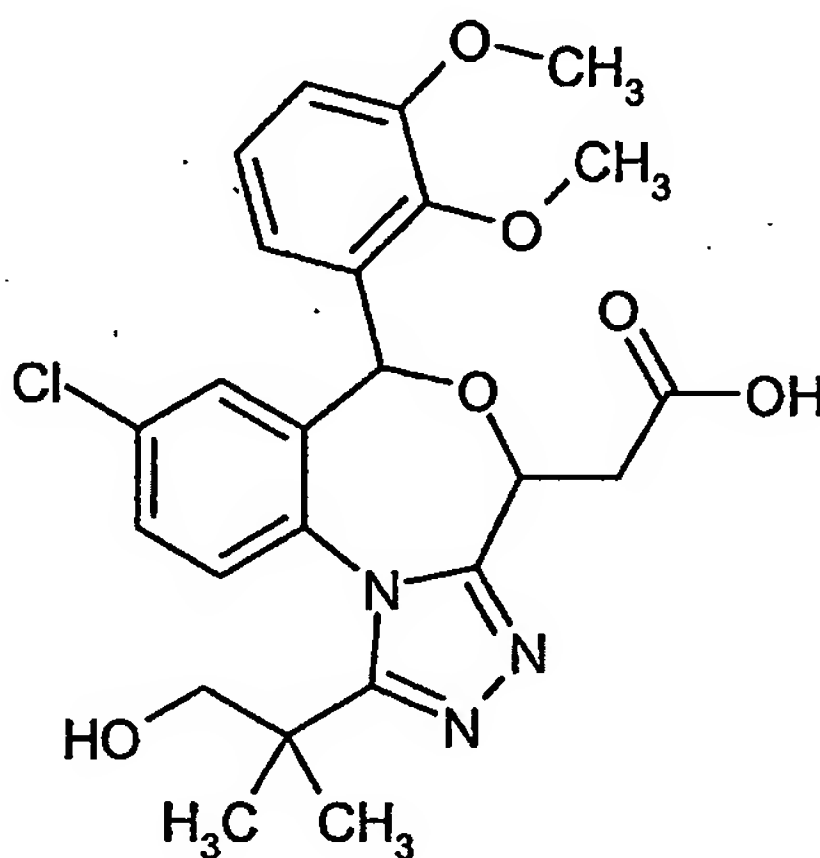
MS (ESI): m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Diastereomer 61-2, racemisch:HPLC (Methode 2): $R_t = 4.61$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.19$ (t, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.57 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.72$ min.MS (ESI): $m/z = 516$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.Beispiel 62

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



42 mg (0.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61-2 werden in 2 ml Dioxan gelöst und mit 240 μl 1 N Salzsäure versetzt. Man rührt 18 Stunden bei 80°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und wäscht den Rückstand mit 20 ml Diethylether. Man erhält 36 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung.

Diastereomer 62-1, racemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.23$ (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.54 (dd, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.26$ min.

MS (ESI): $m/z = 488 [M+H]^+$.

Das racemische Diastereomer 62-1 wird chromatographisch in seine Enantiomere getrennt [Säule: KBD 5326B, 250 mm x 30 mm, basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Eluent: Isohexan/Ethylacetat 20:80; Fluss: 25 ml/min.; Ofen: 22°C; UV-Detektion: 254 nm].

Enantiomer 62-2:

HPLC (Säule: KBD 5326B, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 20:80; Fluss: 1 ml/min.; Ofen: 22°C; UV-Detektion: 254 nm): $R_t = 6.92$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.23$ (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.53 (dd, 1H), 5.15 (t, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 12.47 (breit, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.14$ min.

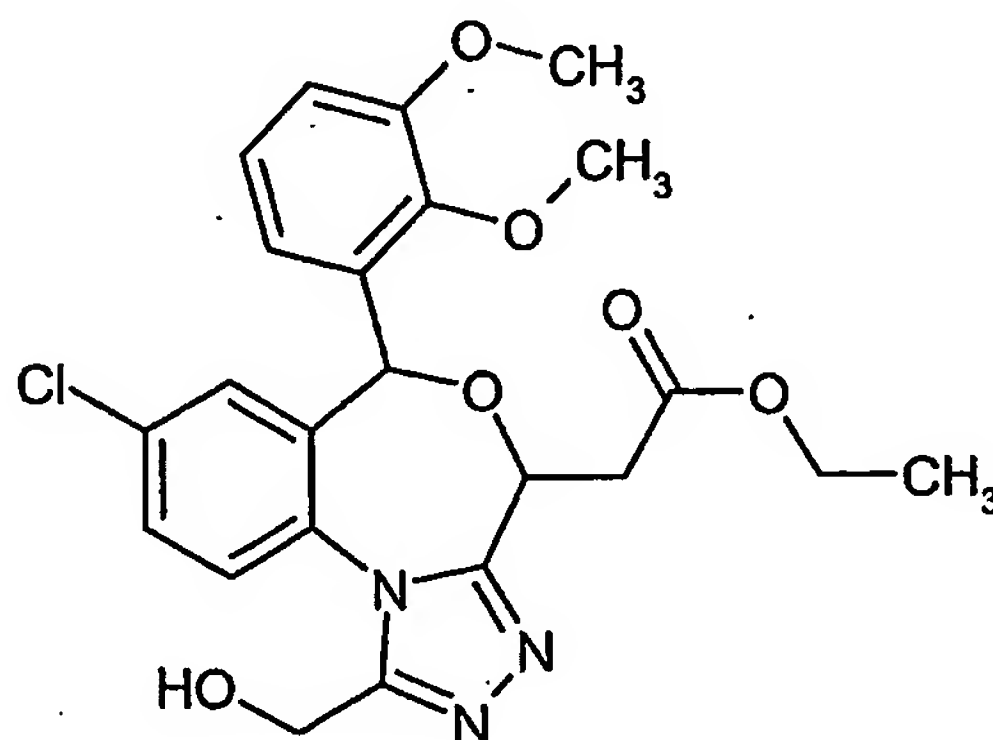
MS (ESI): $m/z = 488.3$ und $490.3 [M+H]^+$.

Enantiomer 62-3:

HPLC (Säule: KBD 5326B, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 20:80; Fluss: 1 ml/min.; Ofen: 22°C; UV-Detektion: 254 nm): $R_t = 11.13$ min.

Beispiel 63

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester



770 mg (1.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 318 mg (3.53 mmol) 2-Hydroxyessigsäurehydrazid werden mit 7.7 ml Dioxan versetzt und 4 Tage unter Rückfluss gerührt. Anschließend werden erneut 7.7 ml Dioxan und 318 mg (3.53 mmol) 2-Hydroxyessigsäurehydrazid hinzugefügt. Man rührt erneut 2 Tage unter Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20), wobei die entstandenen Diastereomere voneinander getrennt werden. Man erhält 103 mg (12% d. Th.) des Diastereomers 63-1.

Diastereomer 63-1, racemisch:

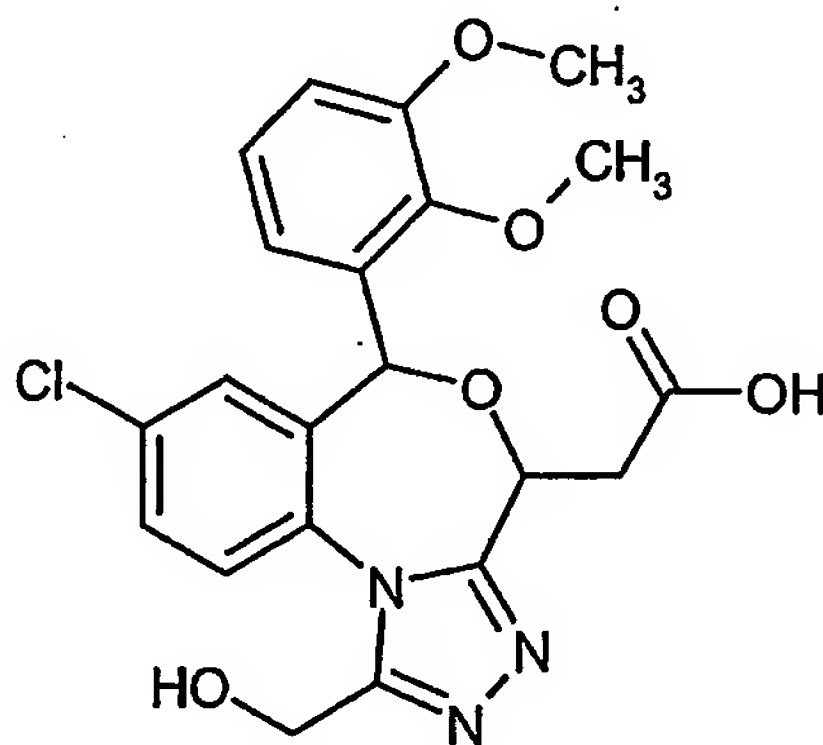
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.60 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.87 (t, OH), 6.64 (d, 1H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.50 min.

MS (ESI): m/z = 474 [M+H]⁺.

Beispiel 64

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



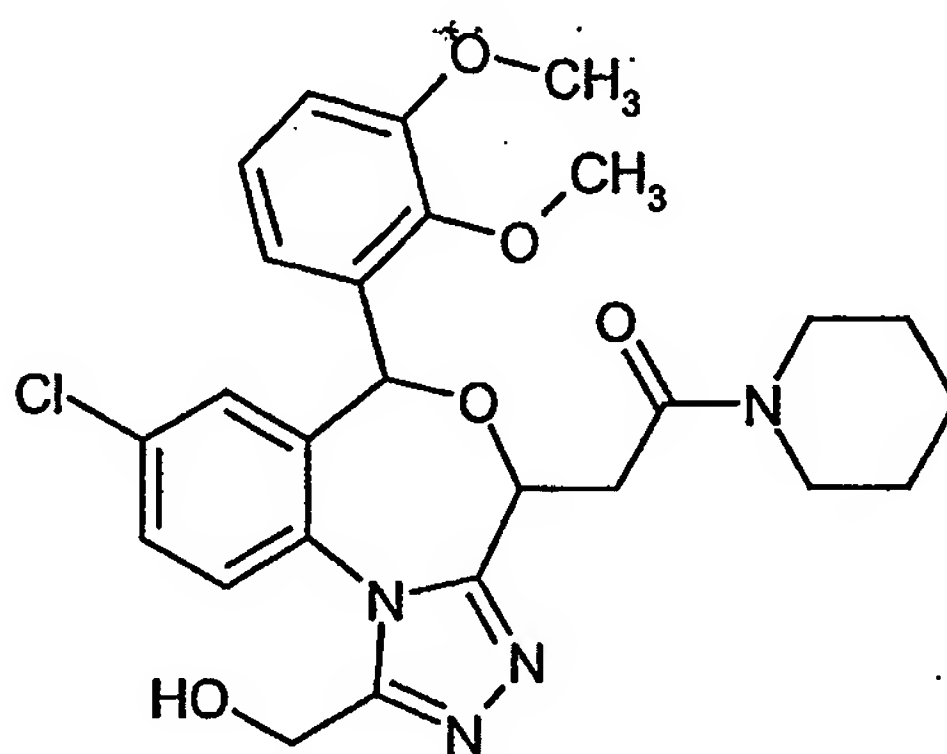
80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 63-1 werden in 2.5 ml Dioxan gelöst und mit 150 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 18 Stunden bei 80°C, fügt dann erneut 50 µl konzentrierte Salzsäure hinzu und rührt weitere 2 Tage bei 80°C. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 43 mg (46% d. Th., 81% Reinheit) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 2): $R_t = 3.97$ min.

MS (ESI): $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

Beispiel 65

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-
5 [4,1]benzoxazepin-1-yl]methanol (*racemisches Diastereomer*)



Zu 40 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64 in 1.8 ml *N,N*-Dimethylformamid werden
51 mg PyBOP (0.10 mmol) und 11 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.10 mmol) gegeben. Nach 1 h
Rühren bei Raumtemperatur werden 8 mg Piperidin (0.10 mmol) hinzugefügt. Nach 16 h Rühren
10 bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand
wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20).
Man erhält 4 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

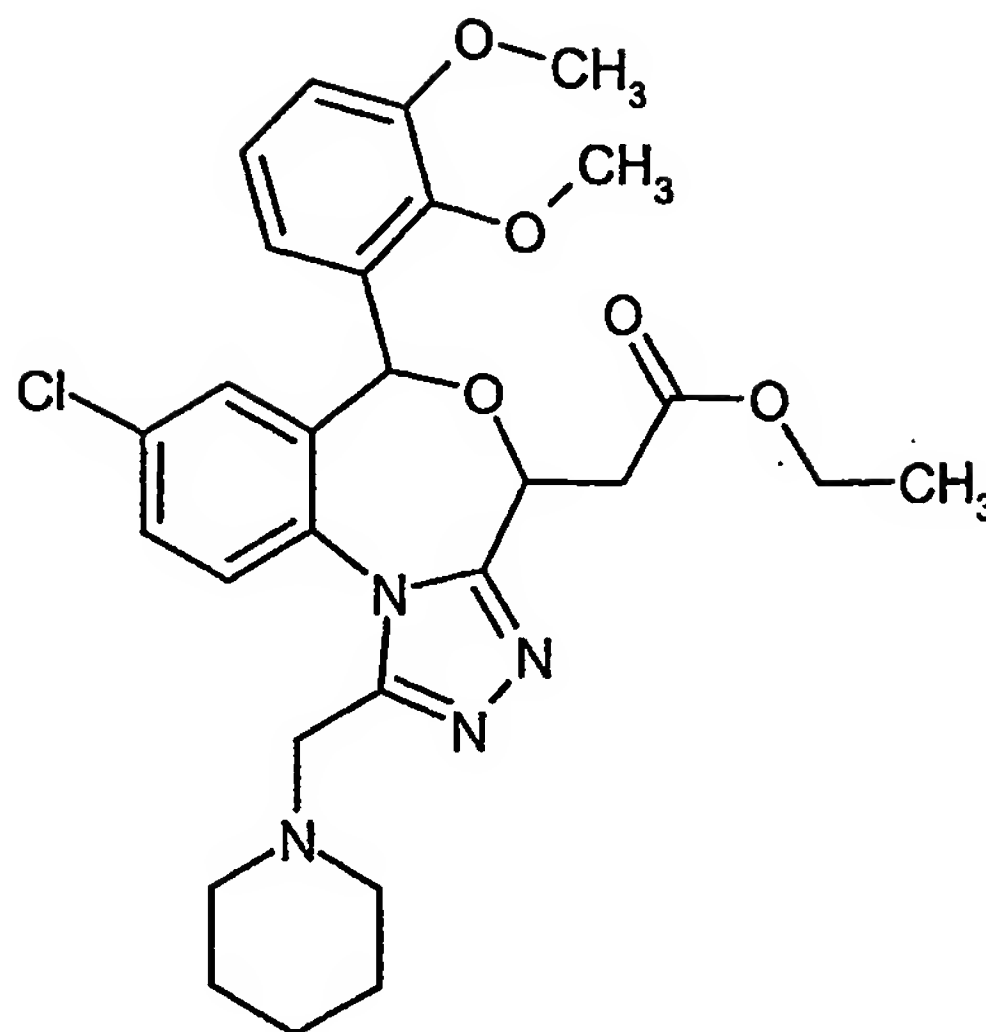
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.39\text{--}1.57$ (m, 8H), 3.03–3.09 (m, 1H), 3.25–3.28 (m, 1H),
3.32 (s, 3H), 3.36–3.48 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.60 (dd, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 5.43 (s,
15 1H), 5.85 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12–7.25 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.45$ min.

MS (ESI): $m/z = 513$ $[M+H]^+$.

Beispiel 66

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(piperidin-1-ylmethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benz-
20 oxazepin-4-yl]essigsäureethylester



620 mg (1.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 447 mg (2.85 mmol) 2-Piperidin-1-yl-essigsäurehydrazid werden mit 5 ml Dioxan versetzt und 22 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20), wobei die entstandenen Diastereomere voneinander getrennt werden. Man erhält 52 mg (6% d. Th.) des Diastereomers 66-1.

Diastereomer 66-1, racemisch:

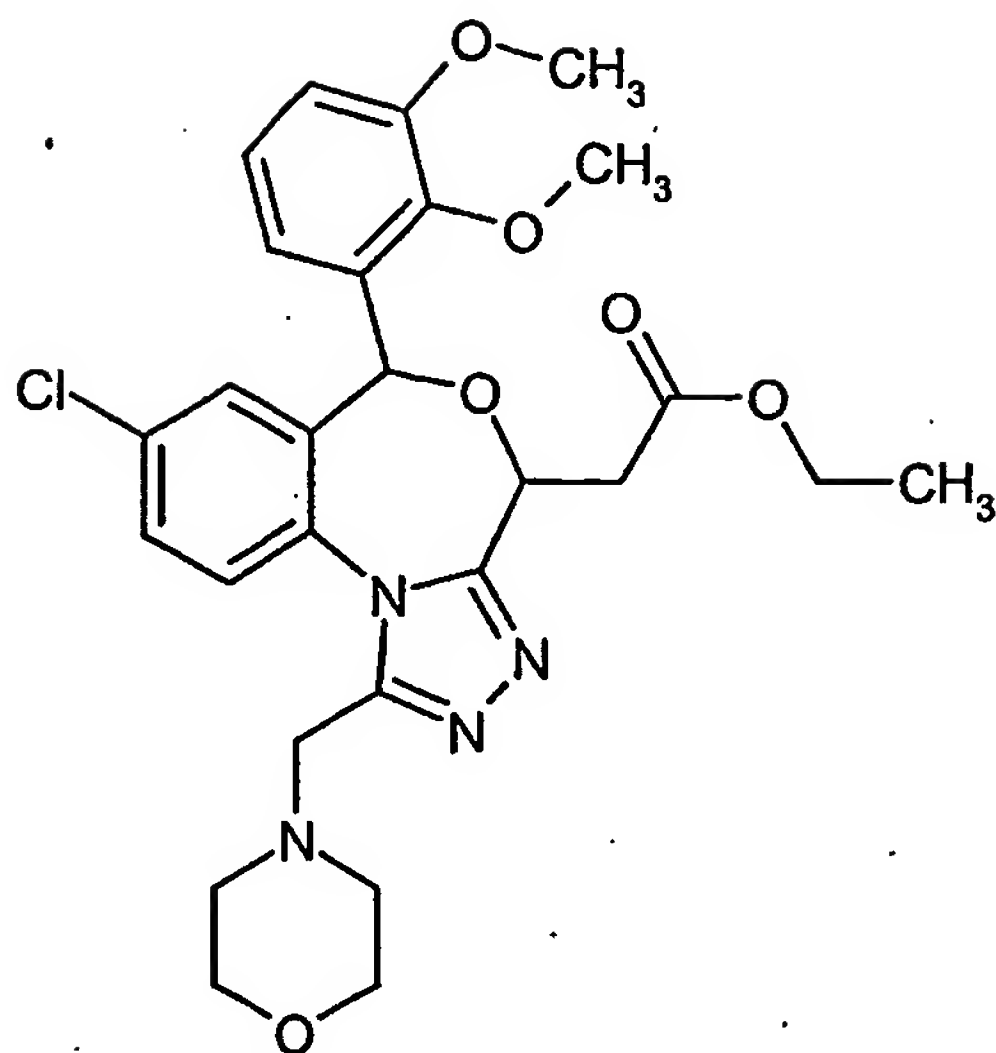
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 1.27-1.42 (m, 6H), 2.31-2.37 (m, 4H), 3.05 (dd, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.83 (dd, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.56 min.

MS (ESI): m/z = 541 [M+H]⁺.

Beispiel 67

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(morpholin-4-ylmethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



620 mg (1.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 453 mg (2.85 mmol) 2-Morpholin-4-yl-essigsäurehydrazid werden mit 5 ml Dioxan versetzt und 22 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC
 5 gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 84 mg (11% d. Th.) der Titelverbindung.

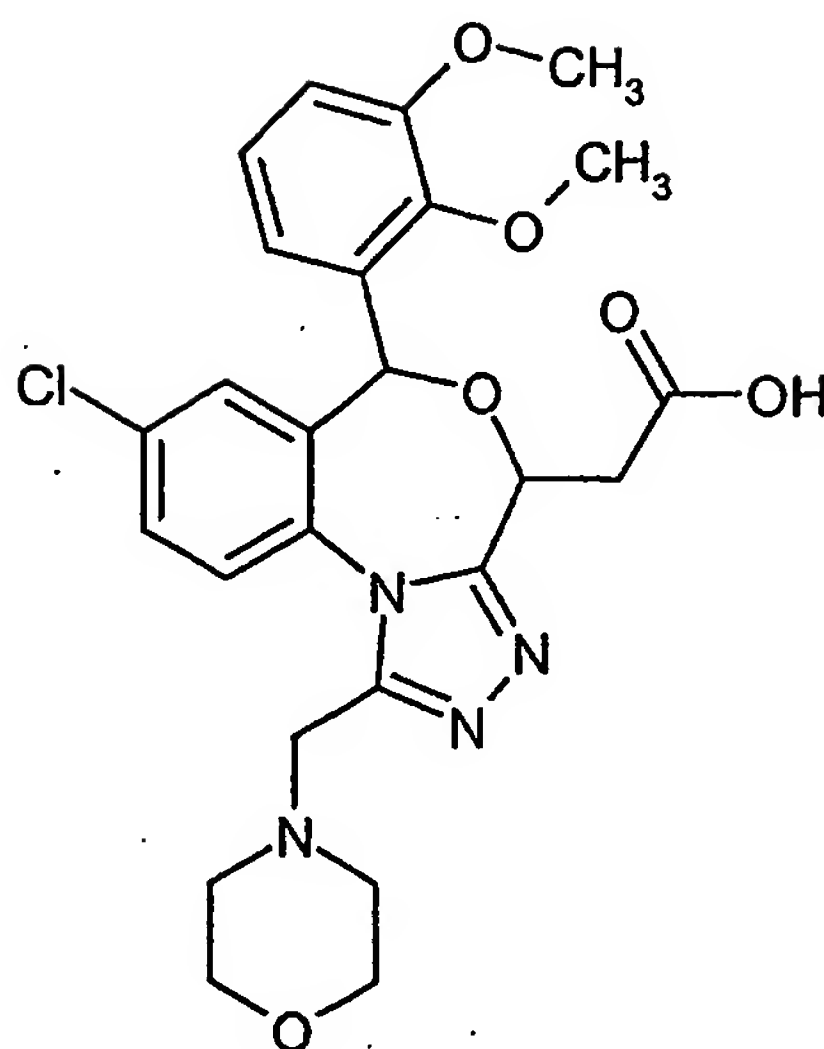
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 2.32-2.43 (m, 4H), 3.09 (dd, 1H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 3H), 4.84 (dd, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.43 min.

MS (ESI): m/z = 543 [M+H]⁺.

Beispiel 68

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(morpholin-4-ylmethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]-benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



56 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67 werden in 2.5 ml Dioxan gelöst und mit 150 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 22 Stunden bei 80°C. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether gewaschen und mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 30 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

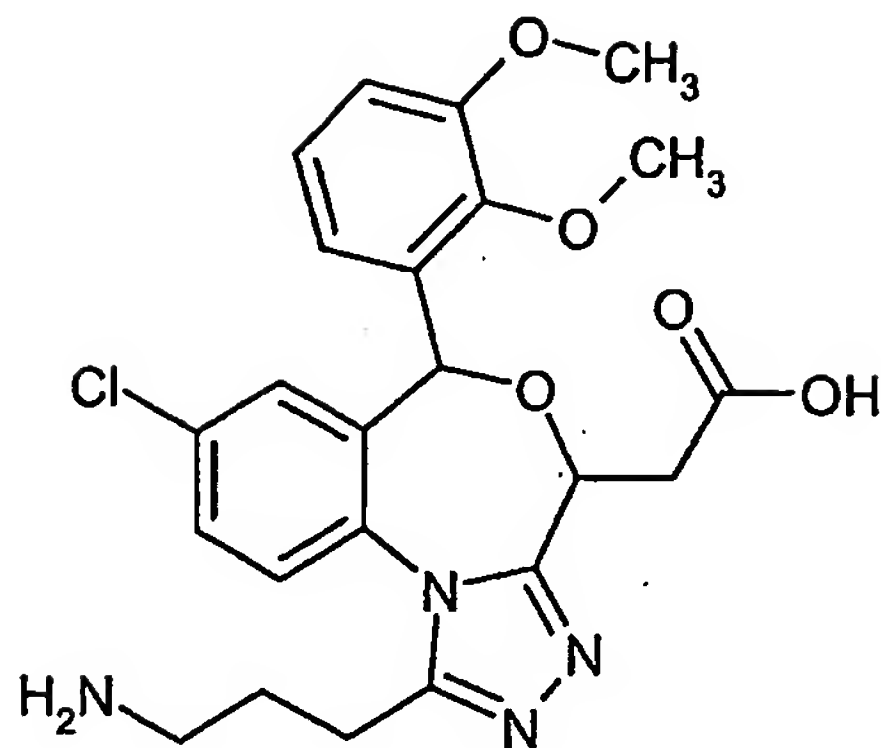
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35-2.48 (m, 4H), 3.09 (dd, 1H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

10 HPLC (Methode 2): R_t = 4.01 min.

MS (ESI): m/z = 515 [M+H]⁺.

Beispiel 69

[1-(3-Aminopropyl)-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



200 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A werden in 6 ml Dioxan gelöst und mit 100 μ l konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 22 Stunden bei 80°C. Es werden erneut 100 μ l konzentrierte Salzsäure hinzugefügt und weitere 22 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird
 5 das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 \rightarrow 80:20). Man erhält 83 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung.

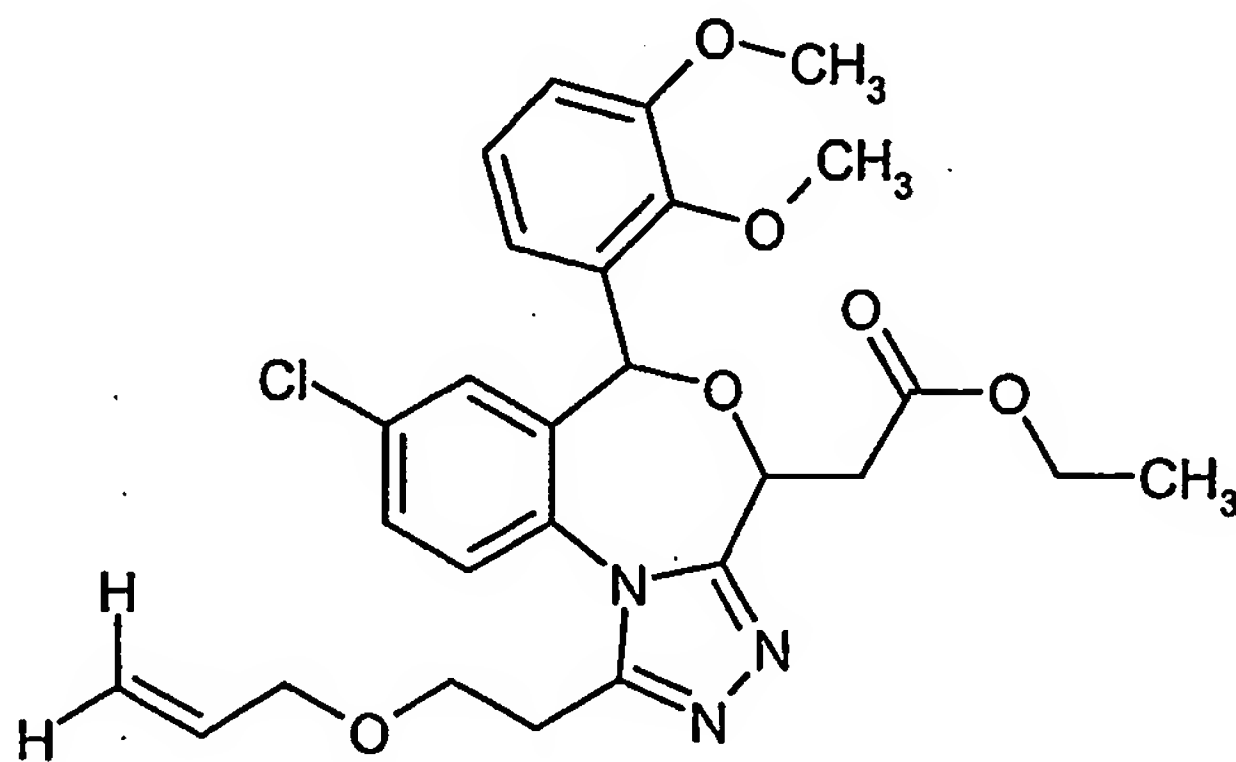
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.84-1.91 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 4H), 3.13 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H),
 10 7.73 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.94 min.

MS (ESI): m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 70

[1-[2-(Allyloxy)ethyl]-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzox-
 15 azepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



600 mg (1.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 397 mg (2.75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A werden mit 20 ml Dioxan versetzt und 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 120 mg (15% d. Th.) der Titel-
5 verbindung.

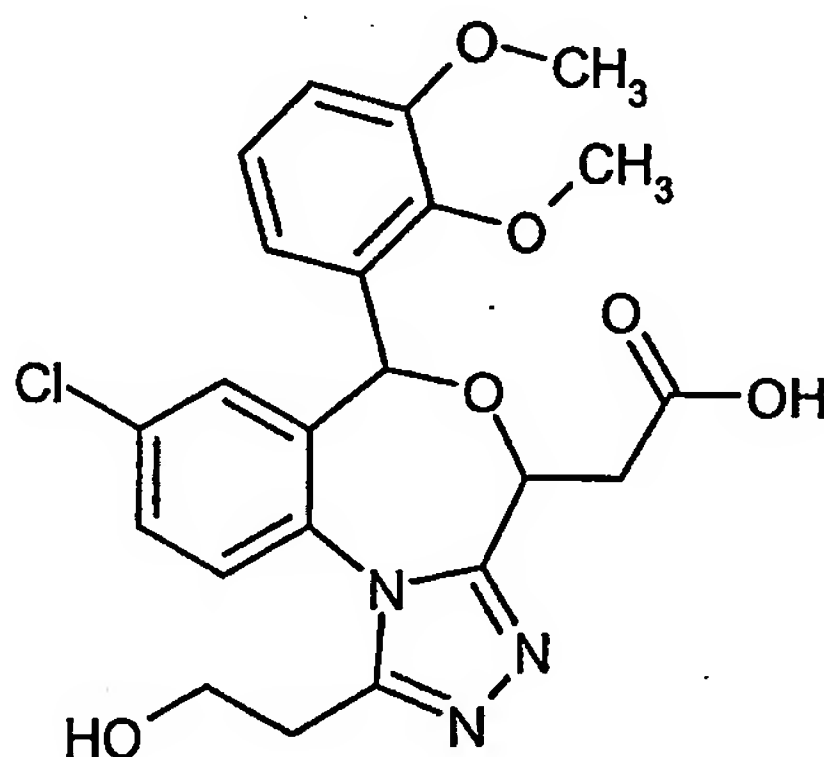
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.20-3.28 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.79 (dd, 1H), 5.09 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.78 (ddt, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.94 min.

10 MS (ESI): m/z = 528 [M+H]⁺.

Beispiel 71

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure (*racemisches Diastereomer*)



15 105 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70 werden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 597 µl 1 N Salzsäure versetzt. Man rührt 2 Tage bei 80°C. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 4 ml Essigsäure gelöst und 69 mg (0.06 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) sowie 21 mg (0.30 mmol) Pyrrolidin hinzugefügt. Man rührt 22 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels
20 präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 16 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung.

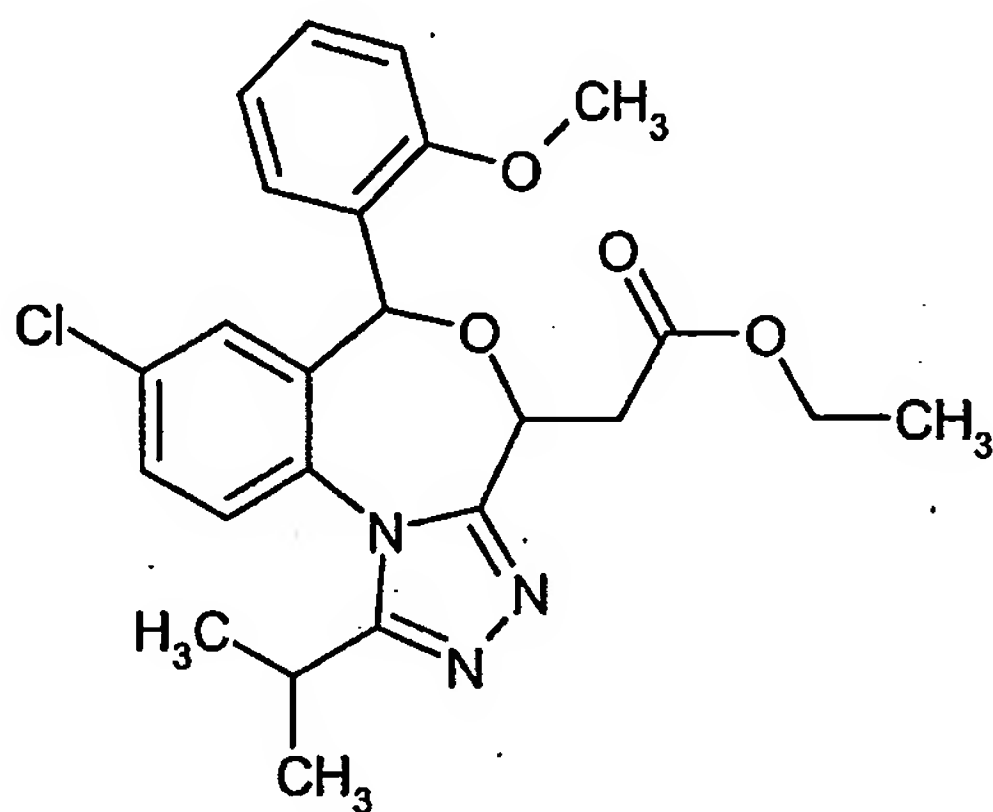
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.01-3.05 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.90 (dd, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.02 min.

5 MS (ESI): m/z = 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 72

[8-Chlor-1-isopropyl-6-(2-methoxyphenyl)-4H,6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][4,1]benzoxazepin-4-yl]-essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



10 100 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 50 mg (0.49 mmol) 2-Methylpropan-säurehydrazid werden mit 1.5 ml Dioxan versetzt und 2 Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 \rightarrow 80:20). Man erhält 15 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung.

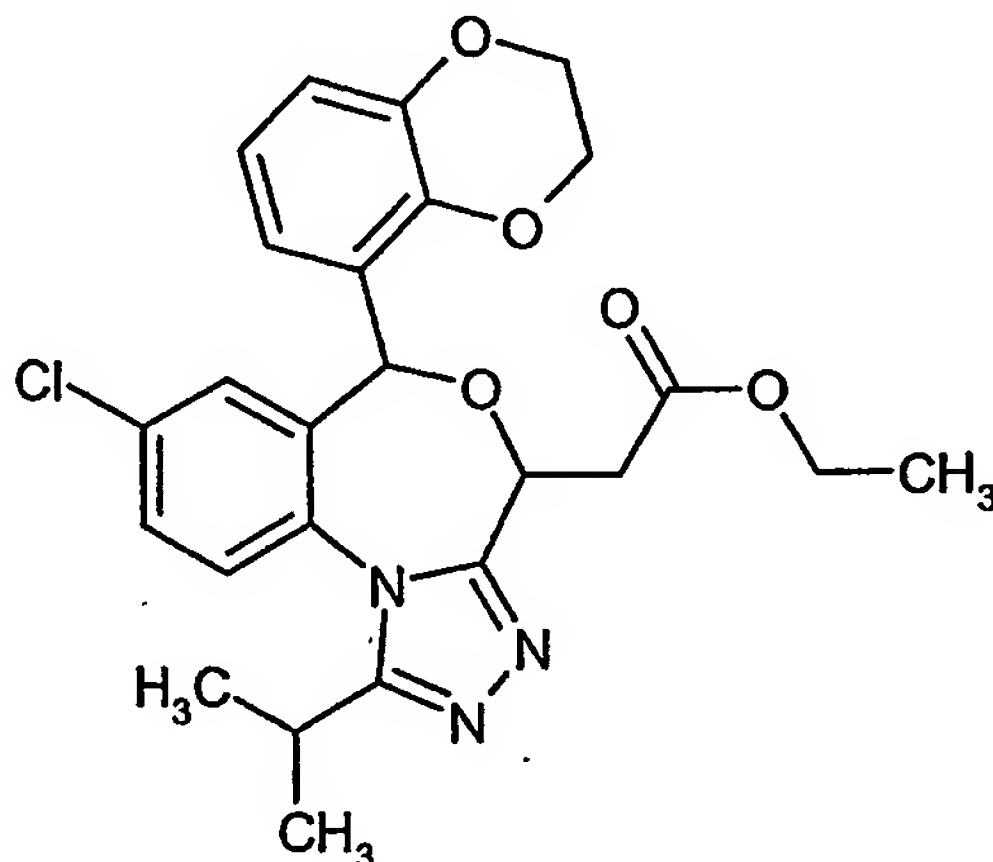
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.97 (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 4.78 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.98 min.

MS (ESI): m/z = 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 73

[8-Chlor-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester (*racemisches Diastereomer*)



5 47 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 22 mg (0.22 mmol) 2-Methylpropan-säurehydrazid werden mit 0.7 ml Dioxan versetzt und 2 Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 16 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung.

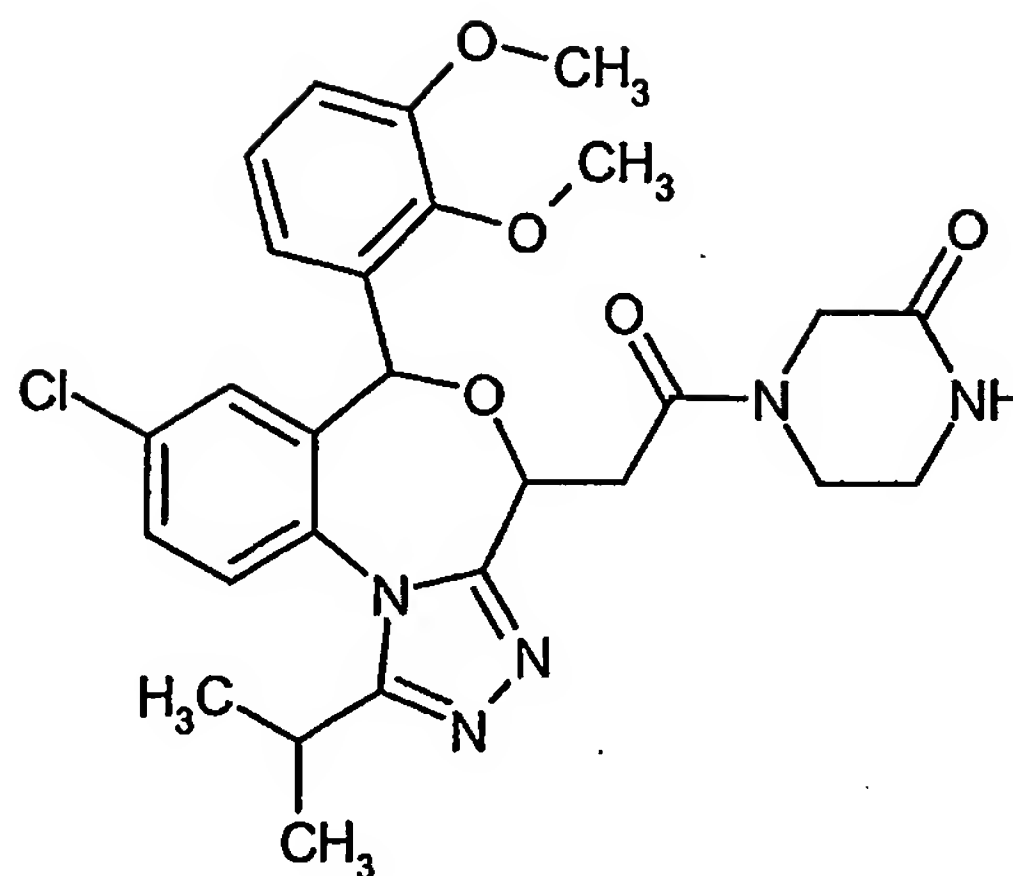
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.96 (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.46 (tt, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.03-4.15 (m, 4H), 4.76 (dd, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.89 min.

MS (ESI): *m/z* = 484 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 74**

4-{{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperazin-2-on (*racemisches Diastereomer*)



Zu 120 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 in 2.4 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 150 mg PyBOP (0.29 mmol) und 37 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.29 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur werden 29 mg Piperazinon (0.29 mmol) hinzugefügt. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 80:20). Man erhält 11 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

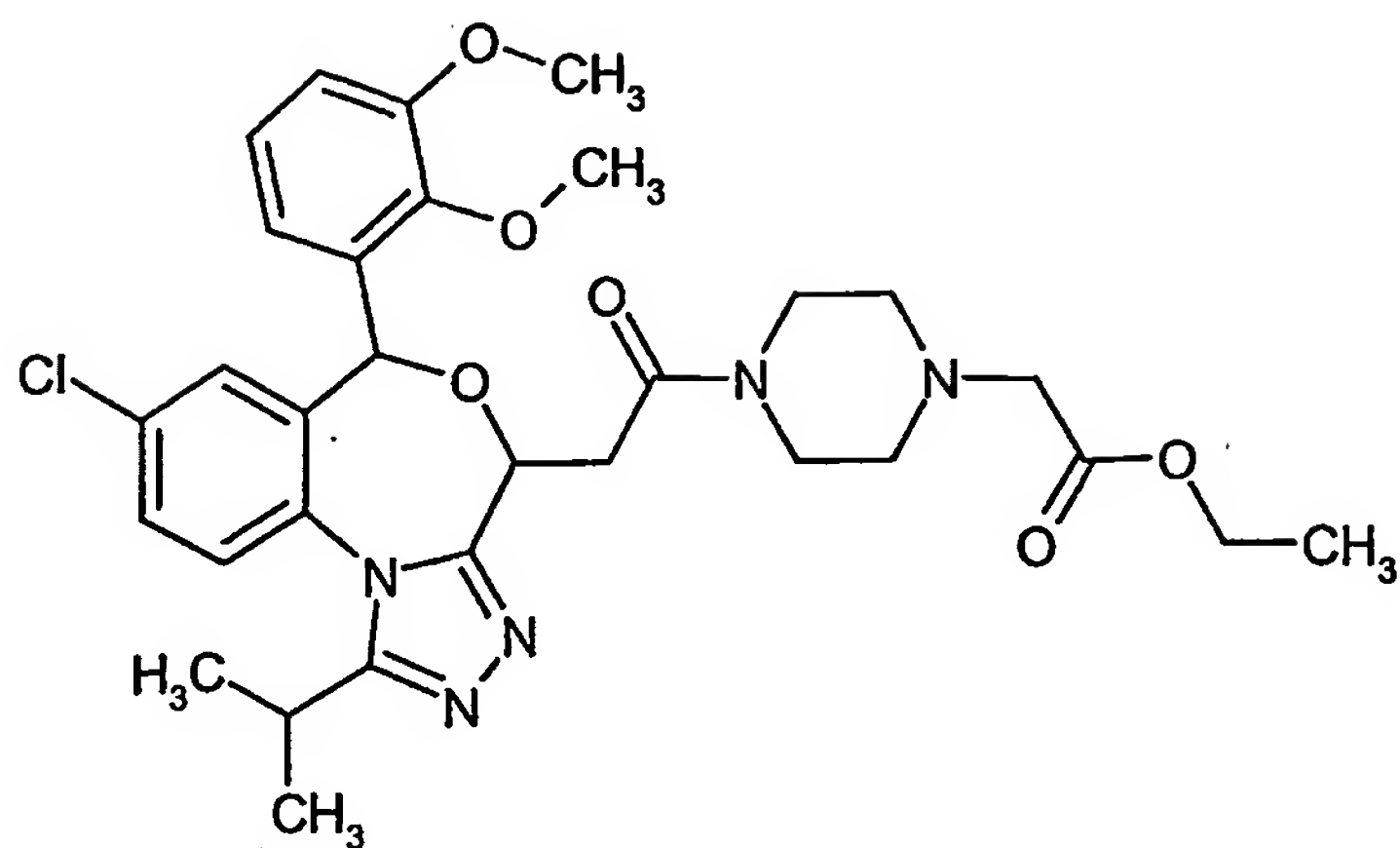
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.50-3.72 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.96 (d, 1H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.14 min.

MS (ESI): *m/z* = 484 [M+H]⁺.

Beispiel 75

(4-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}piperazin-1-yl)essigsäureethylester



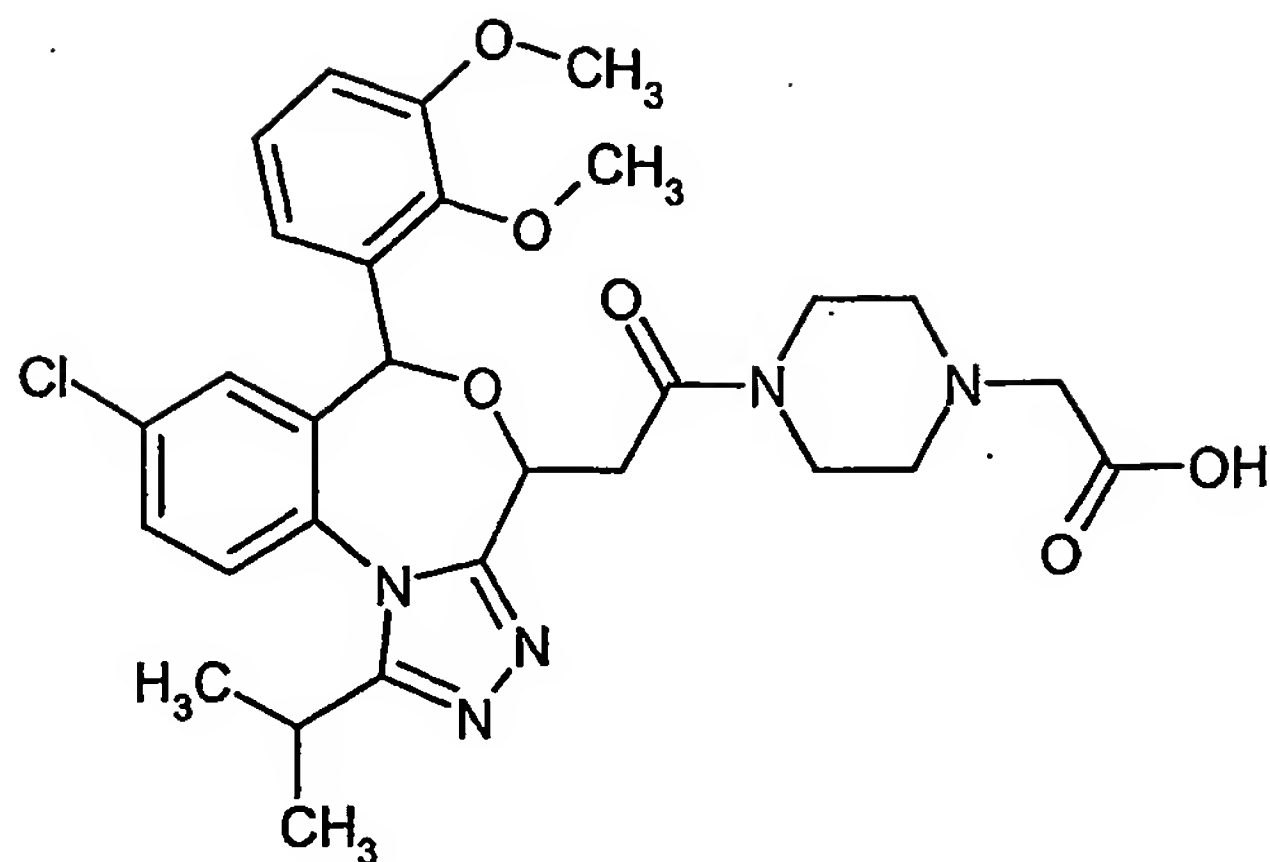
Zu 80.0 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Stereoisomer 3-3) in 5 ml Tetrahydrofuran werden 118 mg PyBOP (0.23 mmol) und 29.3 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.23 mmol) gegeben. Nach 0.5 h Rühren bei Raumtemperatur werden 39.1 mg 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-
 5 piperazin (0.23 mmol) hinzugefügt. Nach 18 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 80 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 1.06 (d, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.55 (d, 3H), 2.46-2.63 (m, 4H), 3.12 (dd, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 4H), 3.83 (s, 3H),
 10 4.11 (q, 2H), 4.87 (t, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 2.08 min., m/z = 612 [M+H]⁺.

Beispiel 76

4-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-
 15 4-yl]acetyl}piperazin-1-yl)essigsäure



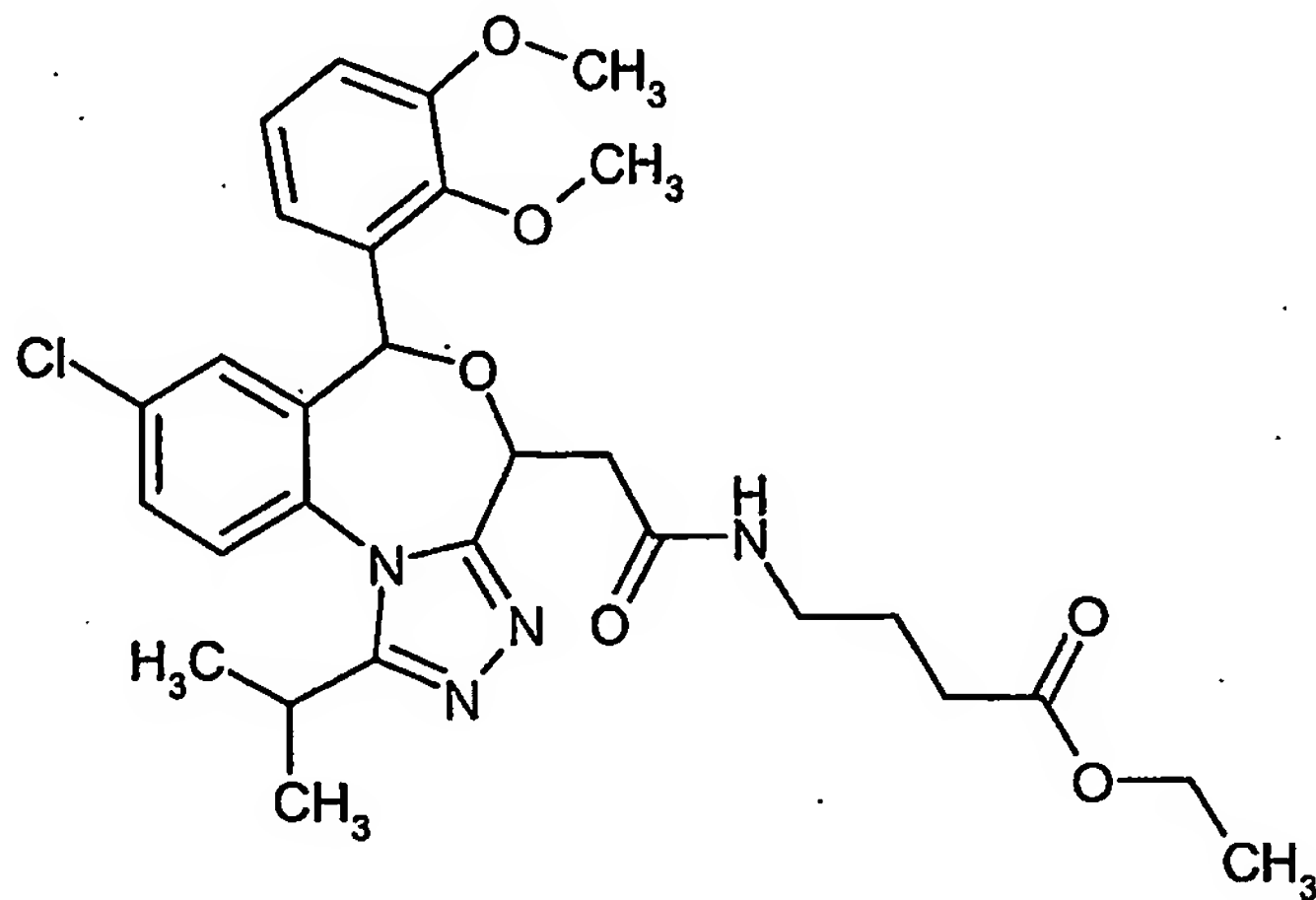
30 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 75 werden in 1 ml Dioxan gelöst, mit 0.1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 30 h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 5:95 → 95:5). Man erhält 9 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.42-3.53 (m, 6H), 3.66-3.75 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

10 LC/MS (Methode 5): $R_t = 1.92$ min., $m/z = 584$ $[M+H]^+$.

Beispiel 77

4-({[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}amino)buttersäureethylester



Zu 100 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.218 mmol) in 3 ml Tetrahydrofuran und 100 μ l *N,N*-Dimethylformamid werden bei 0°C 125 mg PyBOP (0.240 mmol) und 42 μ l *N,N*-Diisopropylethylamin (31 mg, 0.240 mmol) gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt und dann 22 μ l 4-Aminobuttersäureethylester (32 mg, 0.240 mmol) zugesetzt. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann
5 das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 24 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung.

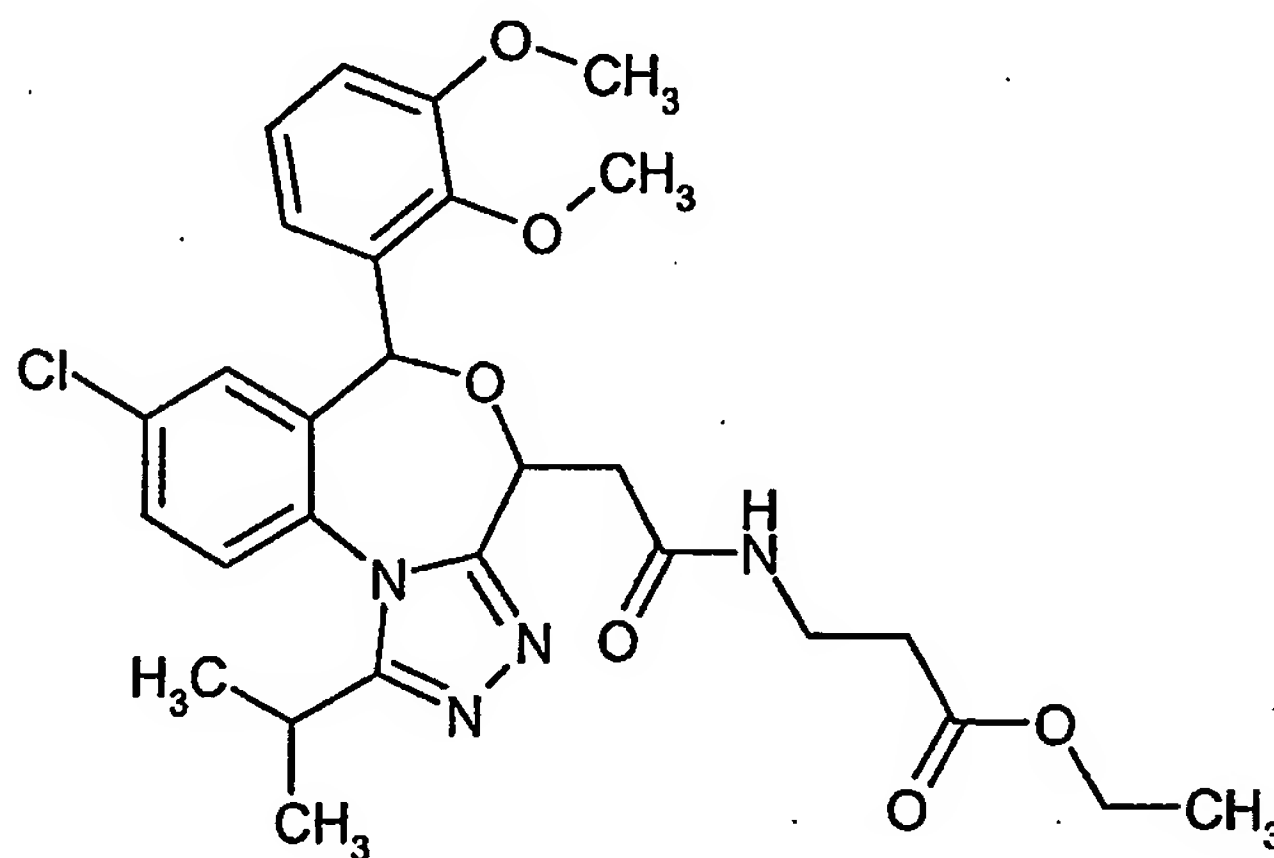
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.00 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.67 (tt, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.89-3.09 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 4.76
10 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.09 (t, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.61 min.

MS (ESI): m/z = 571.3 [M+H]⁺.

Beispiel 78

N-{[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl}- β -alaninethylester (*racemisches Diastereomer*)
15



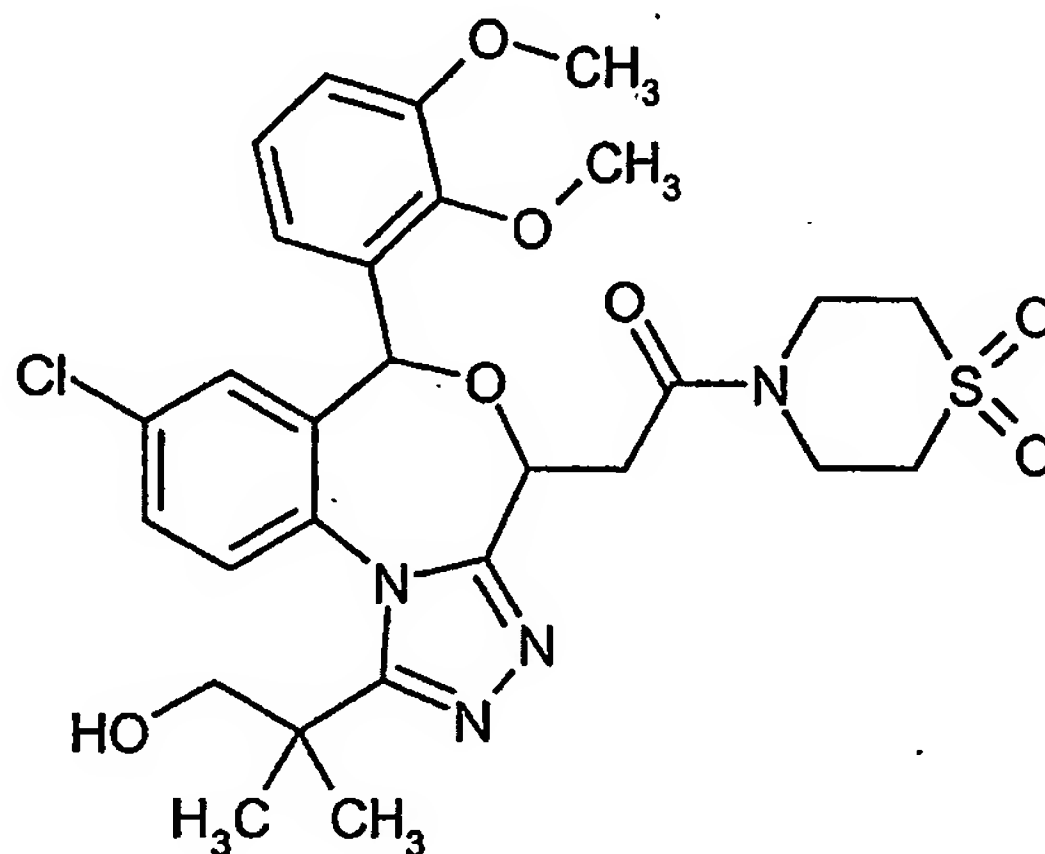
Zu 100 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.218 mmol) in 3 ml Tetrahydrofuran und 100 μ l *N,N*-Dimethylformamid werden bei 0°C 125 mg PyBOP (0.240 mmol) und 42 μ l *N,N*-Diisopropylethylamin (31 mg, 0.240 mmol) gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt und dann 28 mg 3-Aminopropionsäureethylester (0.240 mmol) zugesetzt. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann das
20 Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 \rightarrow 95:5). Man erhält 16 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.00 (d, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.42-2.57 (m, überlagert vom DMSO-Signal, 2H), 2.92 und 2.98 (AB-Signal, zusätzlich zum d aufgespalten, 2H), 3.27 und 3.50 (2 m, AB-Signal, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 4.57 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (t, 1H).

- 5 LC/MS (Methode 3): R_t = 2.25 min., m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 79

2-{8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-[2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-1-yl}-2-methylpropan-1-ol



- 10 Eine Lösung von 70 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 62 (Stereoisomer 62-2) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 142 mg (0.27 mmol) PyBOP und 35 mg (0.27 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Nach 30 Minuten werden 37 mg (0.27 mmol) Thiomorpholin-*S,S*-dioxid zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden
15 38 mg (44% d. Th.) eines weissen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.22 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H), 5.21 (t, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H).

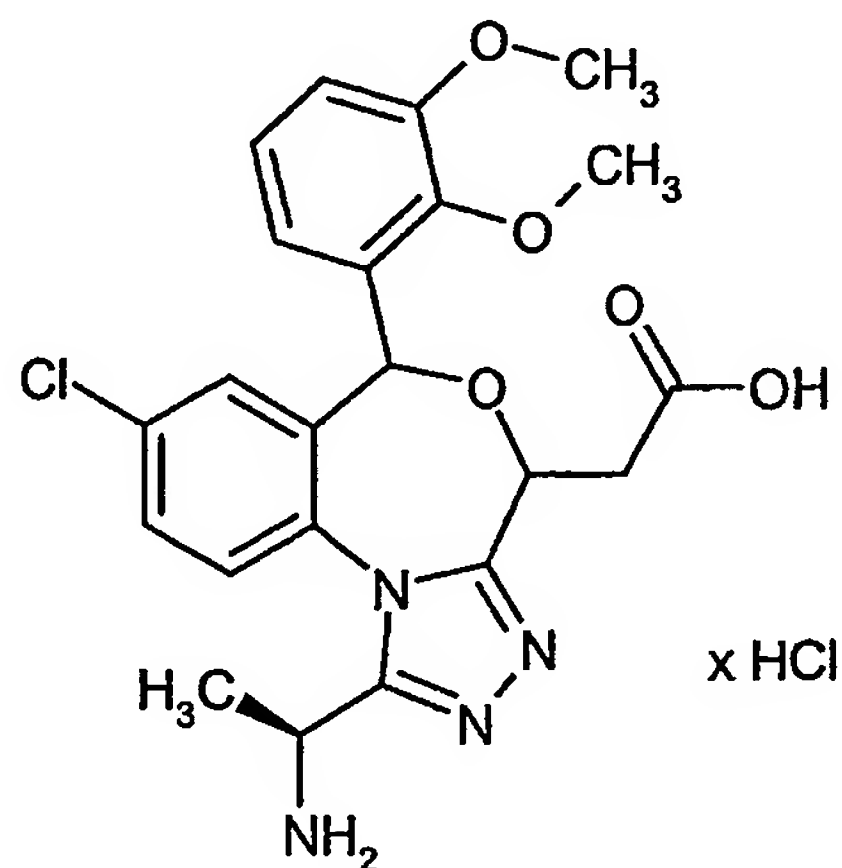
HPLC (Methode 2): R_t = 4.20 min.

- 20 MS (ESI): m/z = 605 und 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

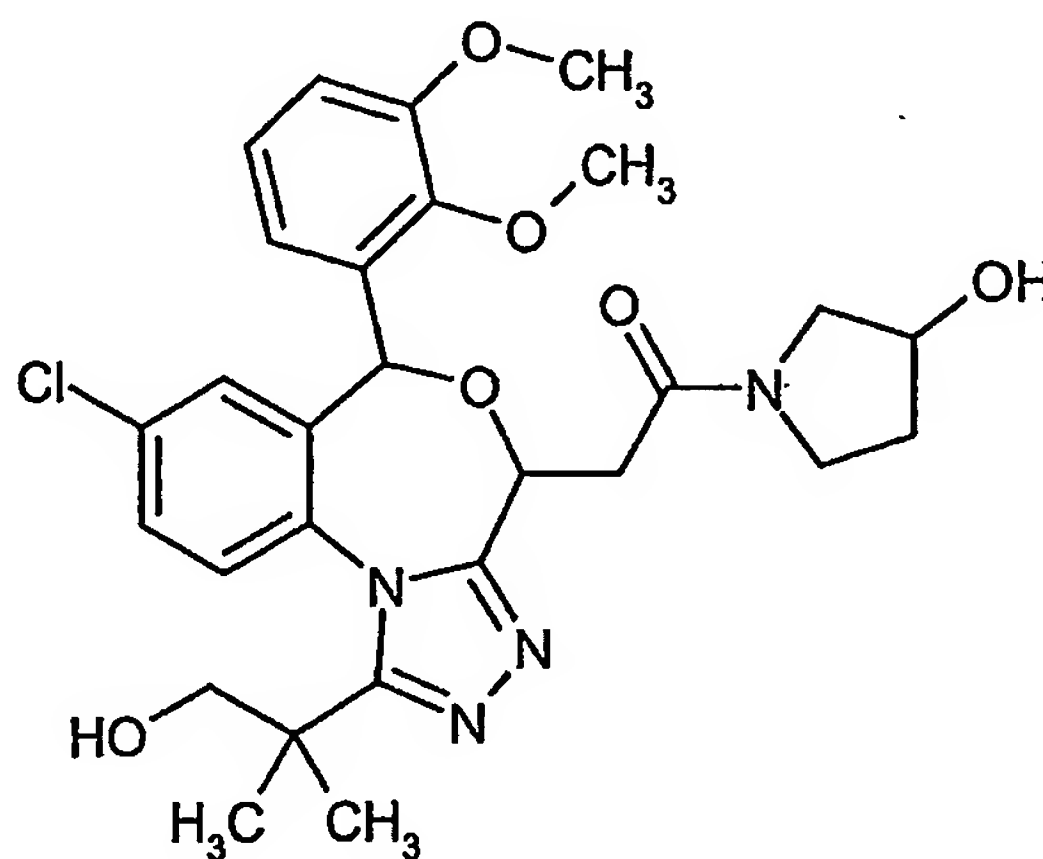
Die folgenden Verbindungen werden analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel 80

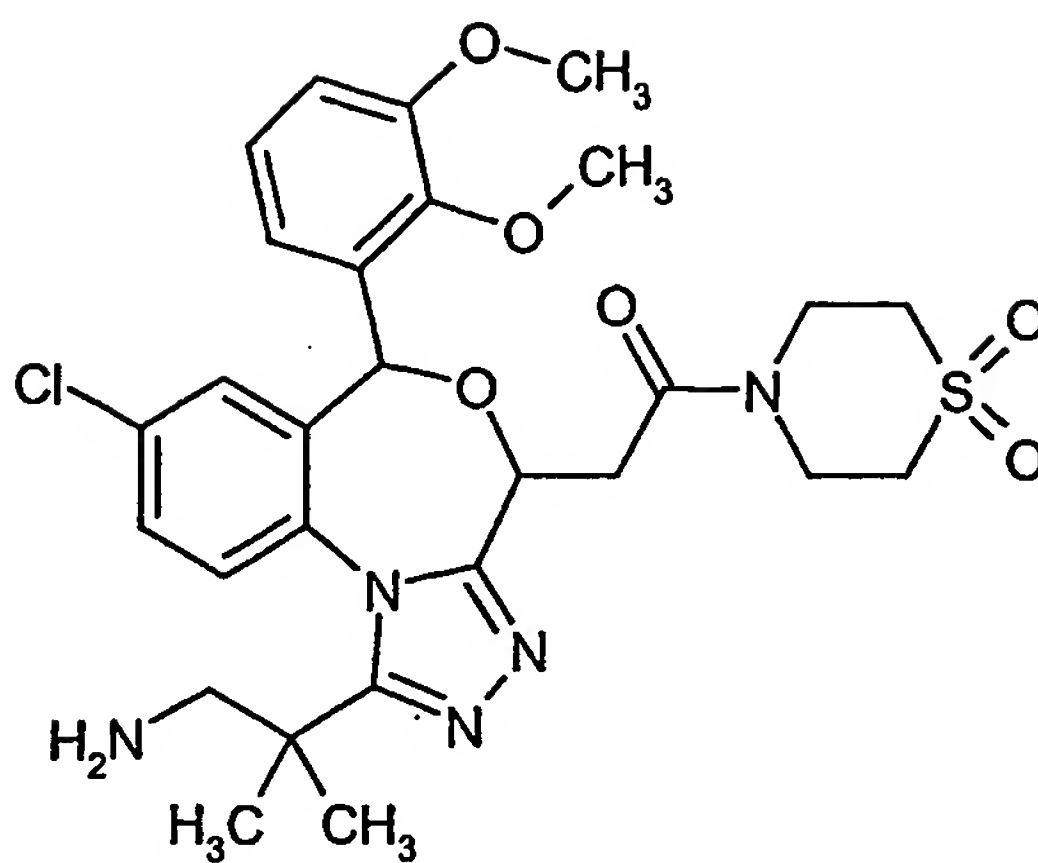
[1-[(1*S*)-1-Aminoethyl]-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure-Hydrochlorid

5 **Beispiel 81**

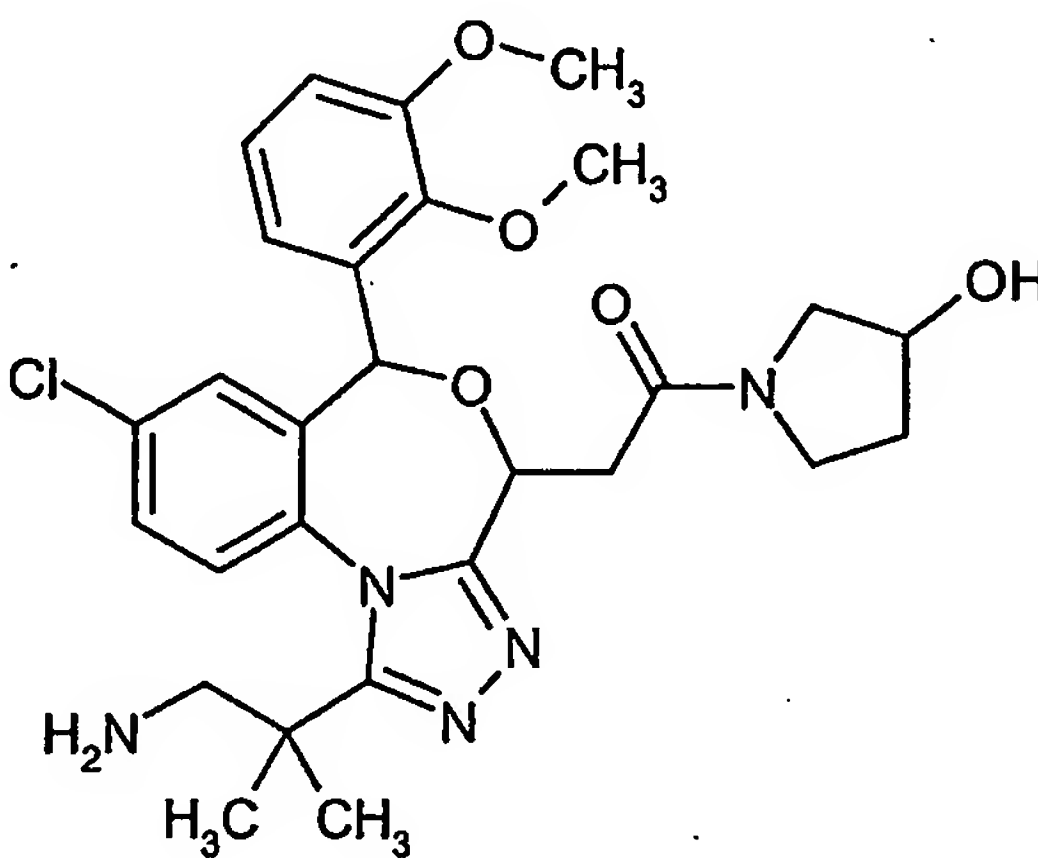
1-{{8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl}acetyl}pyrrolidin-3-ol

**Beispiel 82**

10 2-{8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-[2-(1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-1-yl}-2-methylpropan-1-amin

**Beispiel 83**

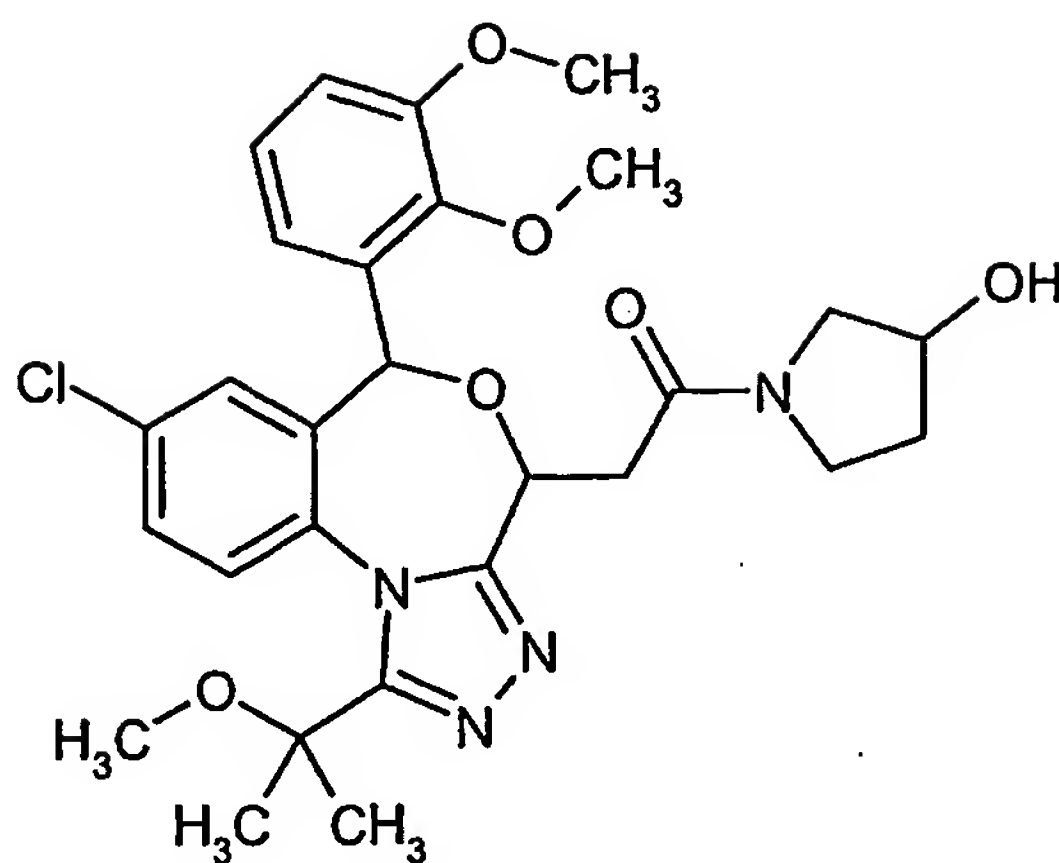
1-[[1-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl]pyrrolidin-3-ol



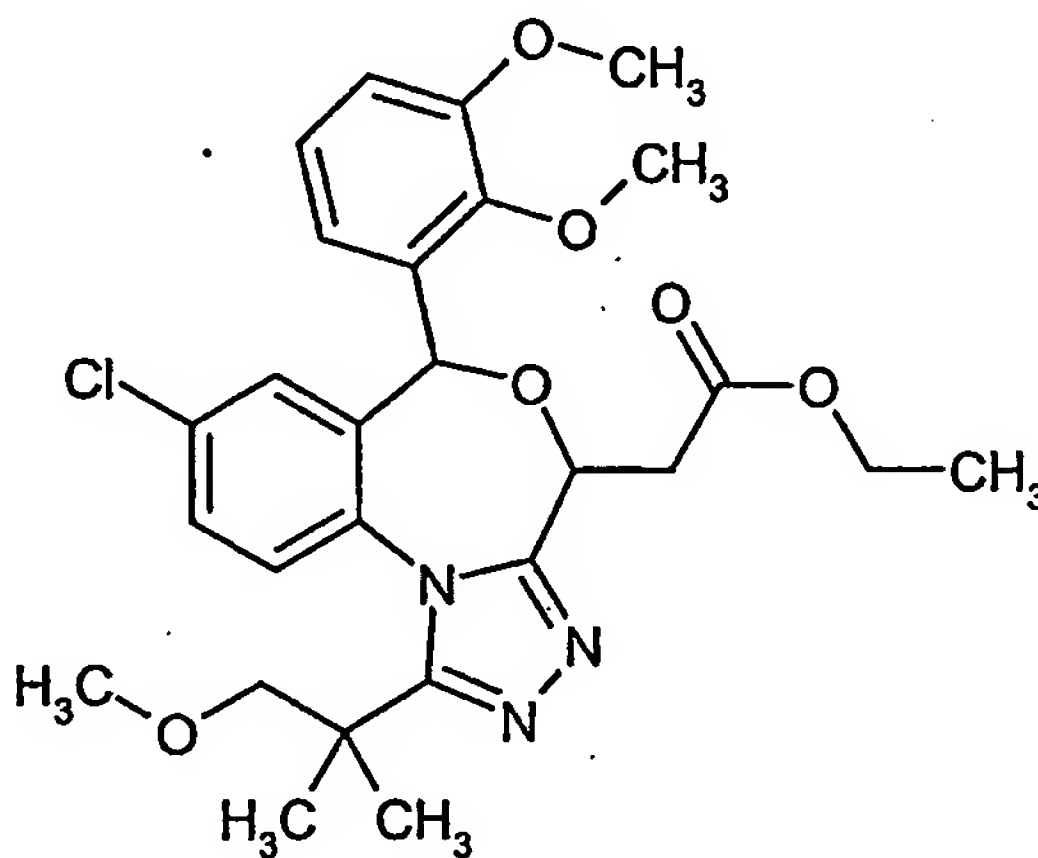
5

Beispiel 84

1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1-methoxy-1-methylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl]pyrrolidin-3-ol

**Beispiel 85**

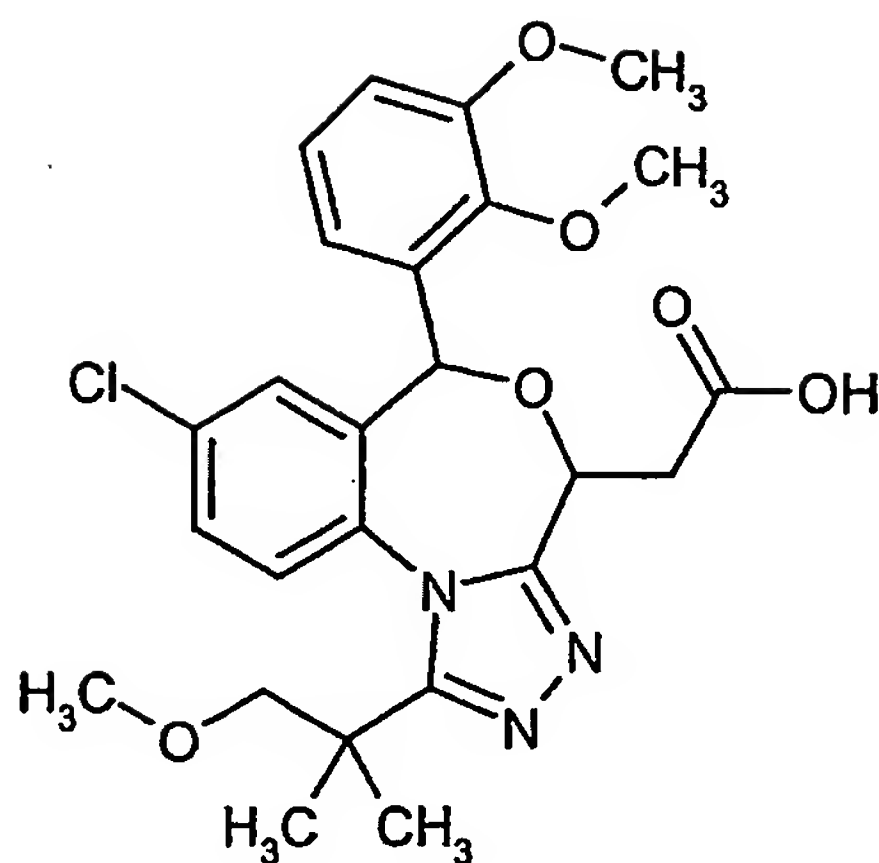
[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxy-1,1-dimethylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester



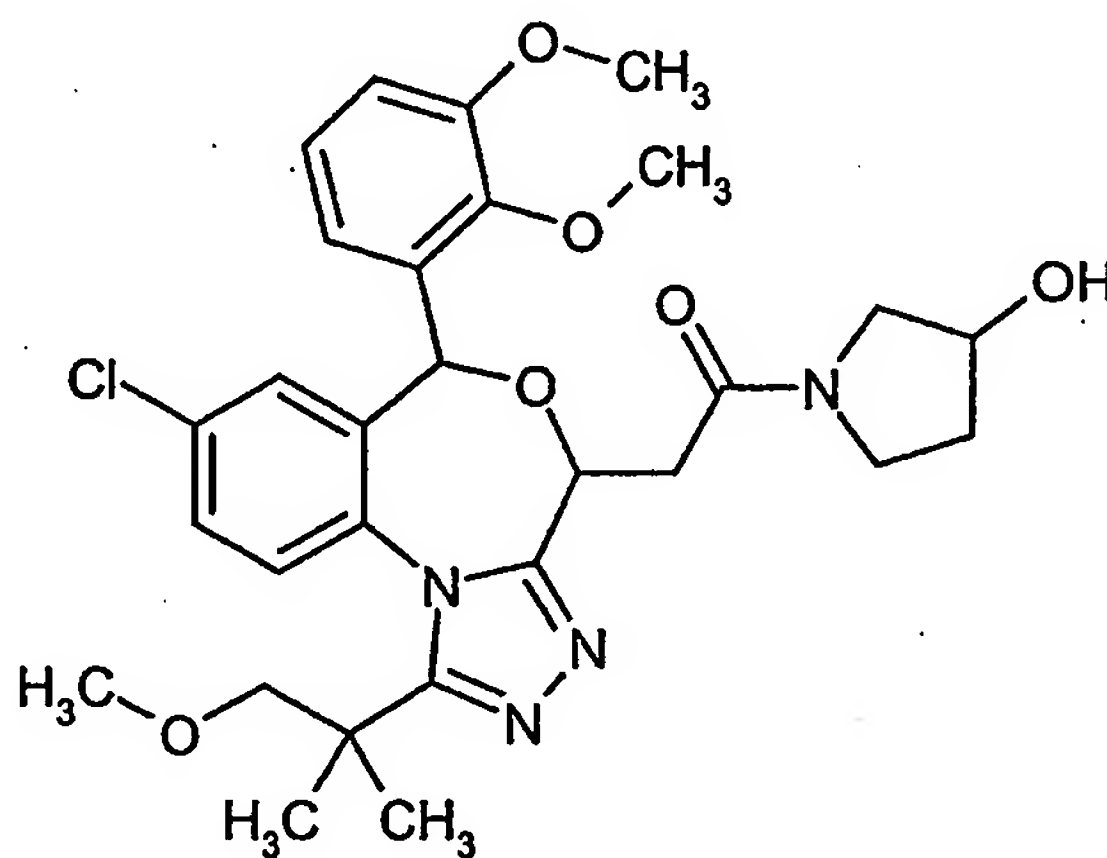
5

Beispiel 86

[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxy-1,1-dimethylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure

**Beispiel 87**

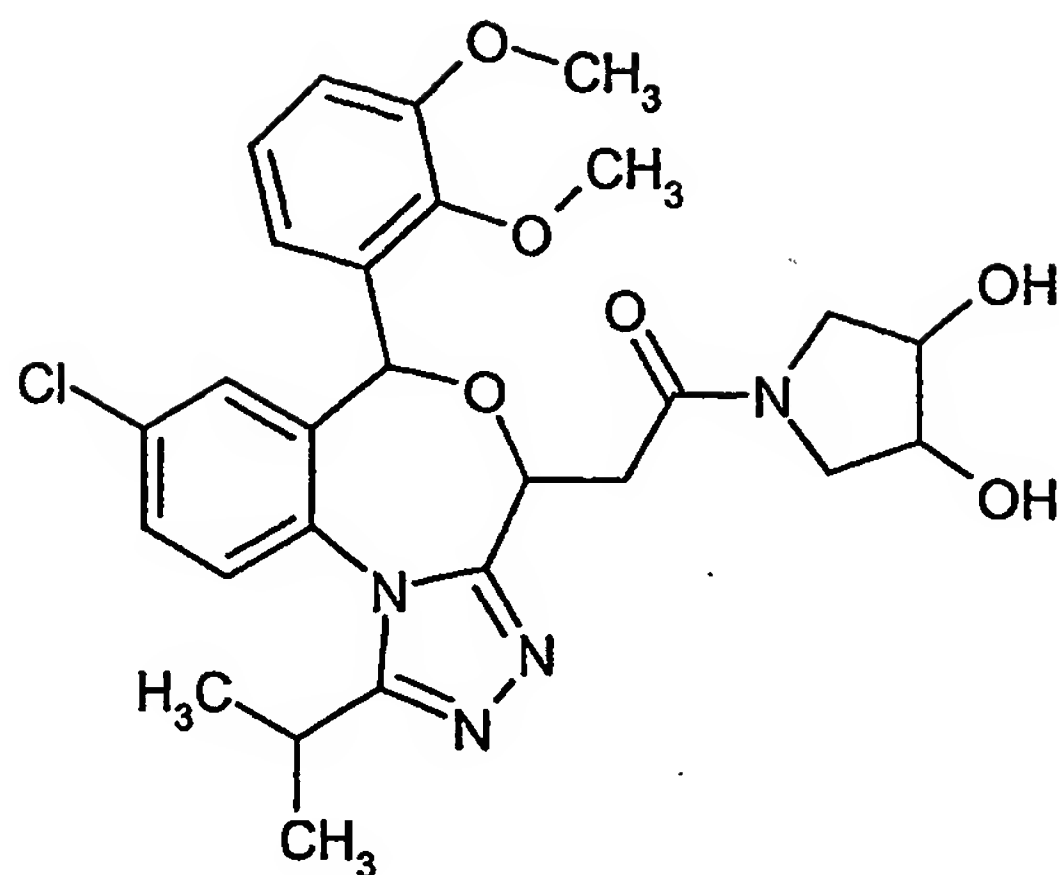
1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxy-1,1-dimethylethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl]pyrrolidin-3-ol



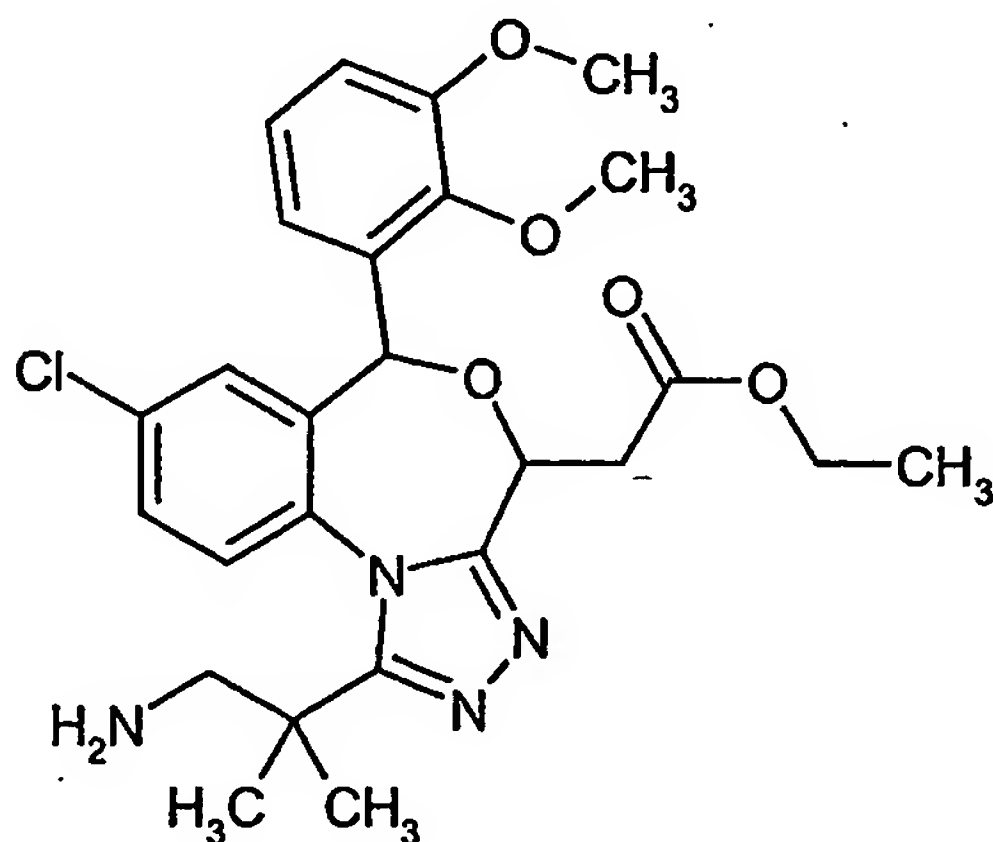
5

Beispiel 88

1-[[8-Chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isopropyl-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][4,1]benzoxazepin-4-yl]acetyl]pyrrolidin-3,4-diol

**Beispiel 89**

[1-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäureethylester



5

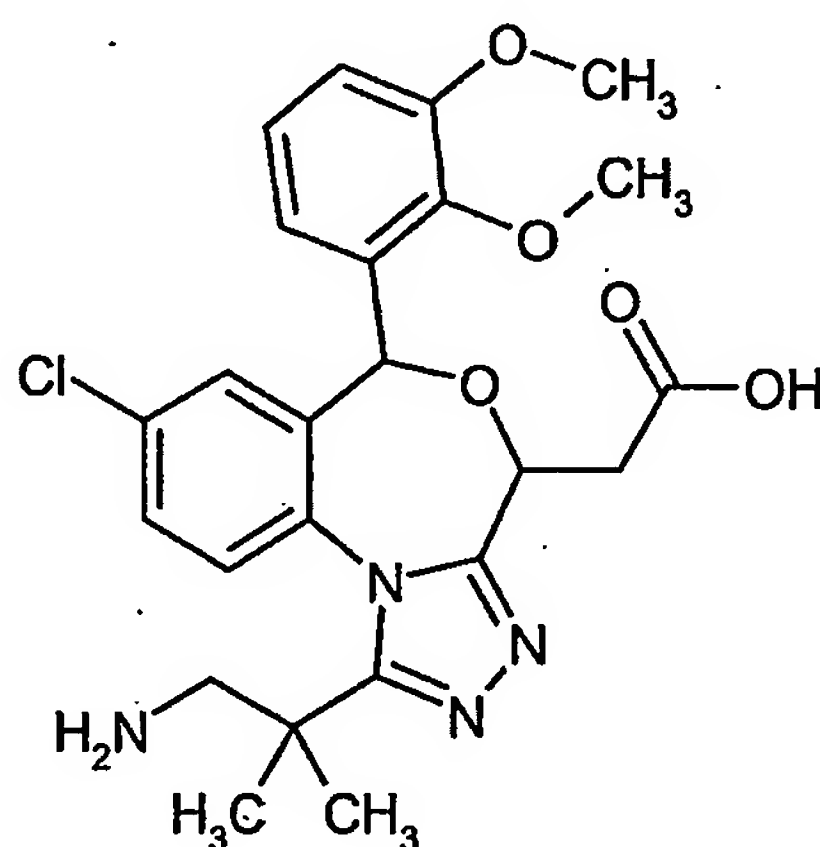
55.0 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A-2 werden in 2 ml Dioxan gelöst, mit 0.1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 20 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 11 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung.

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (s, 3H und t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.12 (d, 1H), 3.13 und 3.27 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.61 (t, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.09-7.25 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.02 (br. s, 3H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 1.95 min., m/z = 515 [M+H]⁺.

Beispiel 90

[1-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-8-chlor-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-4*H*,6*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[4,1]benzoxazepin-4-yl]essigsäure



- 5 135 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A-2 werden in 5 ml Dioxan gelöst, mit 0.5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 40 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluens: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 32 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.19 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.01 und 3.22 (AB-Signal, zusätzlich als d aufgespalten, 2H), 3.15 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (t, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.09-7.25 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.02 (br. s, 3H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 1.47 min., m/z = 486 [M+H]⁺.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Squalen-Synthase-Inhibitionsassay**5 a) Gewinnung von Mikrosomen:**

Als Quelle für Squalen-Synthase für den Aktivitäts-Assay werden Mikrosomen aus Rattenlebern präpariert. Die Rattenlebern werden in doppeltem Volumen Homogenisierungspuffer [100 mM Tris/HCl, 0.2 M Sucrose, 30 mM Nicotinamid, 14 mM Natriumfluorid, 5 mM Dithiothreitol, 5 mM MgCl₂, Protease-Inhibitor-Cocktail (Fa. Sigma, Taufkirchen), pH 7.5] zerkleinert und homogenisiert (Dounce Homogenisator). Der Überstand einer 10.000 g - Zentrifugation wird anschließend bei 100.500 g zentrifugiert. Die pelletierten Mikrosomen werden in Homogenisierungspuffer aufgenommen, auf 10 mg/ml Protein verdünnt und bei -80°C gelagert.

b) Aktivitäts-Assay der Squalen-Synthase:

Die Umsetzung von trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat zu [³H]-Squalen durch die mikrosomale Squalen-Synthase erfolgt unter folgenden Reaktionsbedingungen: Rattenleber-Mikrosomen (Proteingehalt 65 µg/ml), 1 mM NADPH, 6 mM Glutathion, 10% PBS, 10 mM Natriumfluorid, 5 mM MgCl₂, pH 7.5. Die jeweils zu testende Verbindung wird in DMSO gelöst und dem Assay in definierter Konzentration zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Farnesylpyrophosphat (Endkonzentration 5 µM) und 20 kBq/ml trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat gestartet und für 10 min. bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 100 µl der Reaktionslösung mit 200 µl Chloroform, 200 µl Methanol und 60 µl 5 N Natronlauge versetzt und auf 2 mM Squalen eingestellt. Nach intensivem Mischen und anschließender Phasentrennung wird ein Aliquot der organischen Phase in Szintillationsflüssigkeit (Packard Ultima Gold LSC Cocktail) überführt und die organisch extrahierbaren radioaktiven Verbindungen quantifiziert (LS 6500, Fa. Beckman). Die Reduktion des radioaktiven Signals ist direkt proportional zur Inhibition der Squalen-Synthase durch die jeweils eingesetzte Verbindung.

Die Ausführungsbeispiele zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von < 10 µM.

2. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Mäusen

Männliche NMRI-Mäuse werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6

Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 25 g und 40 g in Gruppen von 8-10 Tieren in die Versuche eingesetzt. Futter und Trinkwasser stehen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Mevalonolacton intraperitoneal injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ^{14}C -Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J. Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).

Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold[®]-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

Nach Berechnung der spezifischen ^{14}C -Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%) wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

Tabelle 1. *Hemmung der Sterolbiosynthese in der Maus*

| Beispiel | Dosis | Hemmung relativ zur unbehandelten Kontrollgruppe |
|----------|--------------|--|
| 3 | 3 mg/kg p.o. | 81% |
| 41 | 3 mg/kg p.o. | 81% |

| Beispiel | Dosis | Hemmung relativ zur unbehandelten Kontrollgruppe |
|----------|--------------|---|
| 50 | 3 mg/kg p.o. | 75% |
| 62-2 | 3 mg/kg p.o. | 77% |

3. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Ratten

Männliche Wistar-Ratten werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Makrolon®-Typ III-Käfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6 Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 150 g und 200 g in Gruppen von 6-8 Tieren in die Versuche eingesetzt. Das Futter wird den Tieren 18-22 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen, Trinkwasser steht ad libitum bis Versuchsende zur Verfügung.

Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ¹⁴C-Mevalonolacton intraperitoneal injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ¹⁴C-Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J. Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).

Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold®-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

Nach Berechnung der spezifischen ¹⁴C-Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die Syntheserate des radioaktiv markierten ¹⁴C-Squalens und der ¹⁴C-Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ¹⁴C-Squalens und der ¹⁴C-Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%)

wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

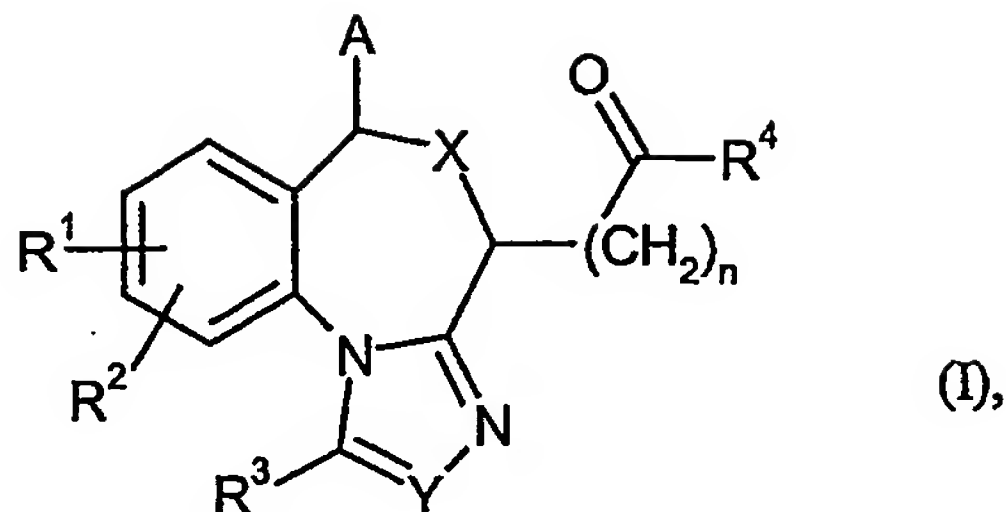
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

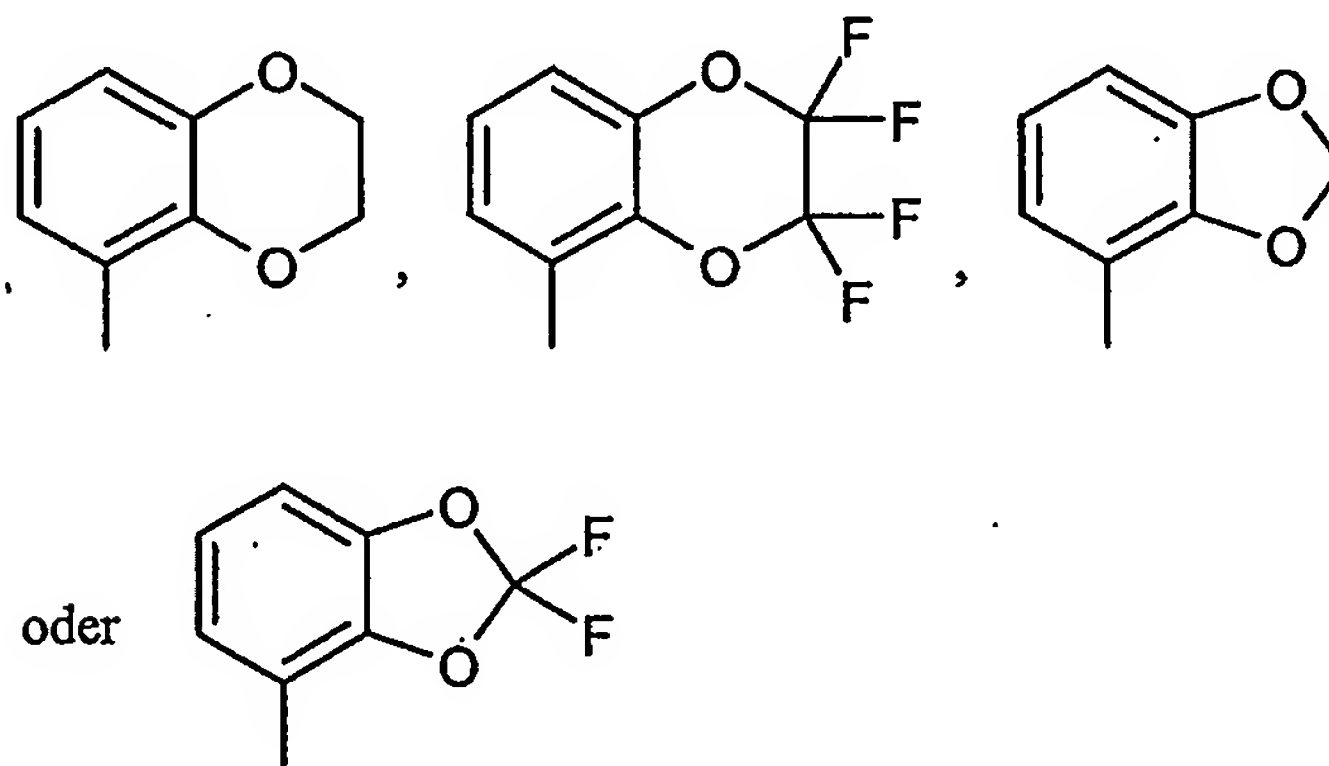


in welcher

- 5 A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Fluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert sein können,

10 oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

- X für O, S oder N-R⁵ steht, worin

- 15 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

- Y für N oder C-R⁶ steht, worin

R^6 Wasserstoff, Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy stehen,

R^3 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkinyl, welche durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl substituiert sein können, oder für (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht, wobei

(C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkinyl und (C_3-C_8) -Cycloalkyl jeweils durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_2-C_6) -Alkenoxy, (C_1-C_6) -Acyloxy, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -Alkylamino oder durch einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O oder S enthalten kann, substituiert sein können,

und

R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S, SO oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₆)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

5 R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeutet, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

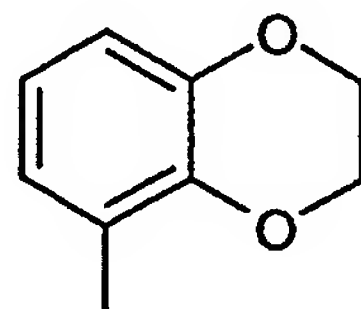
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

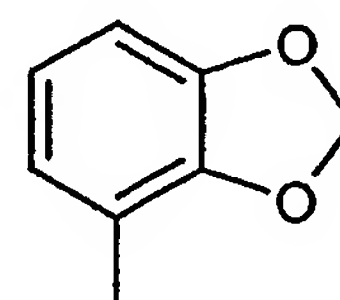
A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein können,

15 oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

X für O steht,

Y für N oder C-R⁶ steht, worin

20 R⁶ Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy stehen,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht, wobei

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl jeweils durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein können,

5 und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

10 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

15 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰, O, S oder SO₂ enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

20 (C₁-C₆)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

25 R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeutet, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

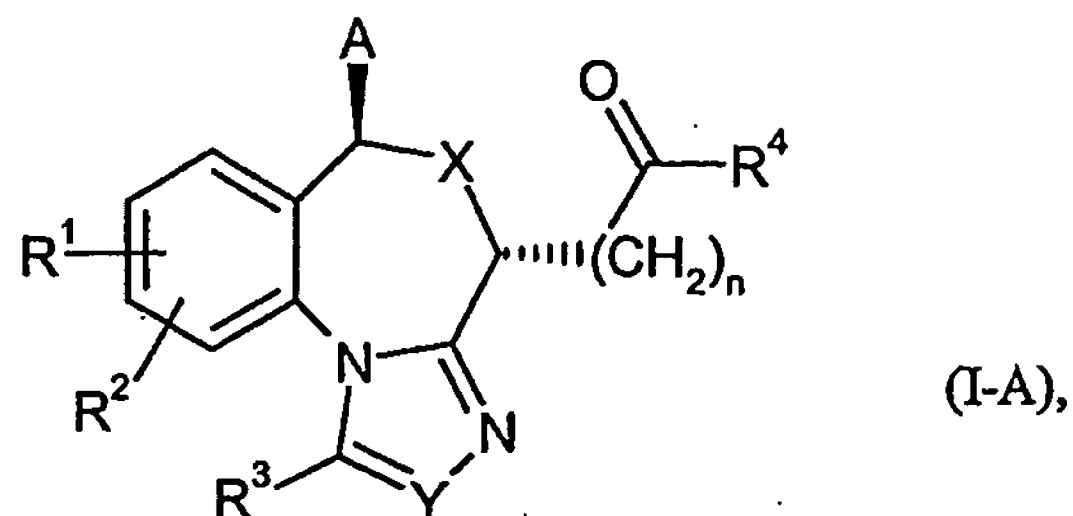
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher
- A für Phenyl steht, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluormethoxy oder Dimethylamino substituiert ist,
- 5 X für O steht,
- Y für N steht,
- n für die Zahl 1 steht,
- R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Chlor stehen,
- 10 R^3 für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl, die durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Amino substituiert sein können, steht,
- und
- R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin
- R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,
- 15 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten
- oder
- 20 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin
- 25 (C_1-C_4) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann
- und

R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I-A)

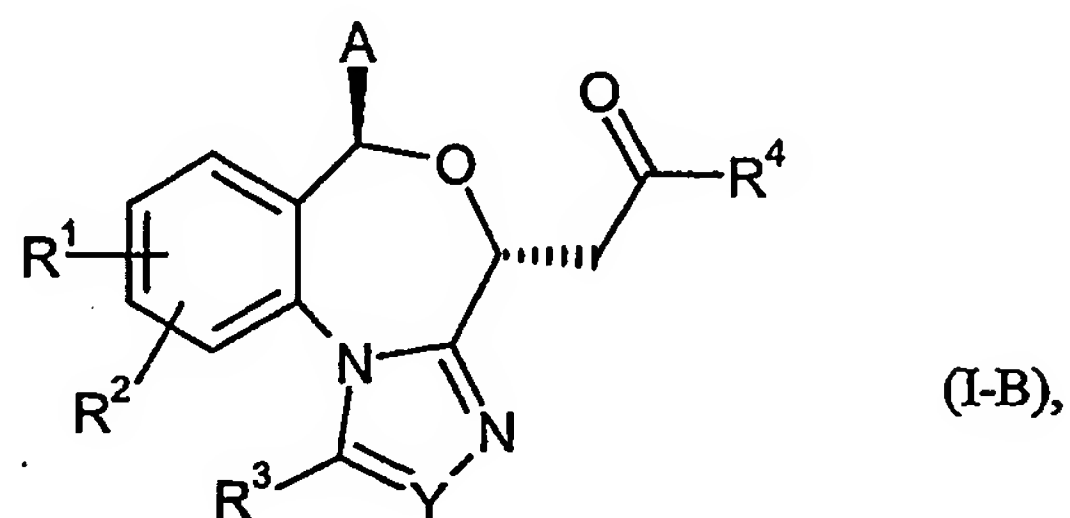


5 in welcher

A, X, Y, n, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I-B)



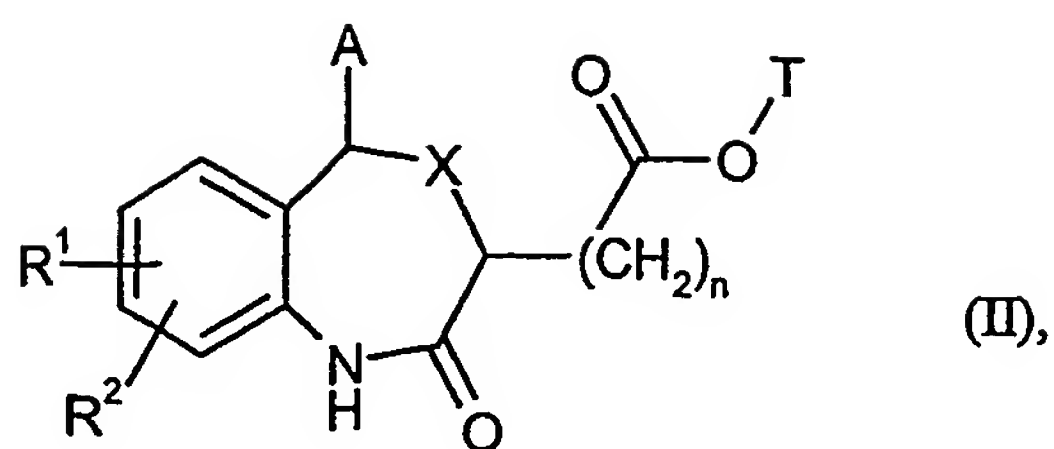
10

in welcher

A, Y, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

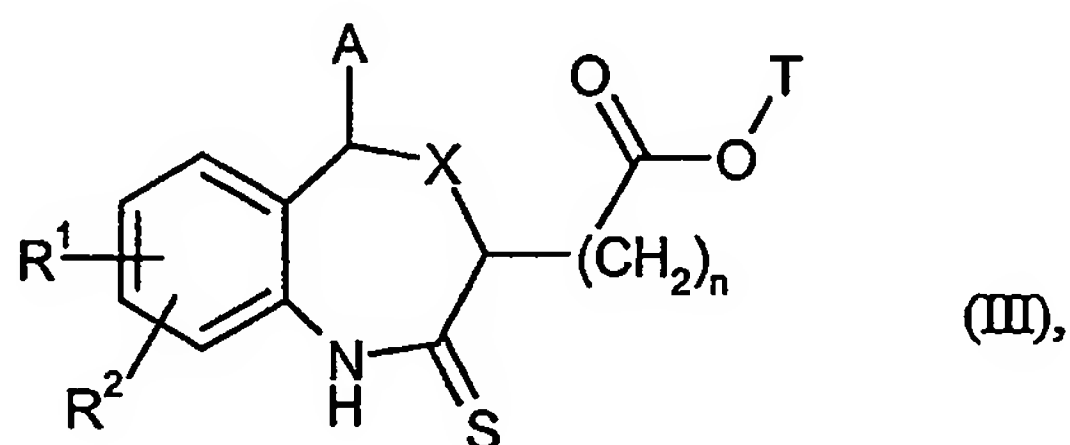
15 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), (I-A) bzw. (I-B), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , A, X und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und

T für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

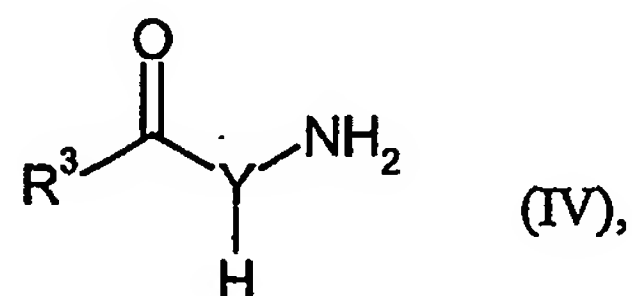
- 5 zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit einem geeigneten Schwefelungsmittel, wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid, in Verbindungen der Formel (III)



in welcher R^1 , R^2 , A, T, X und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

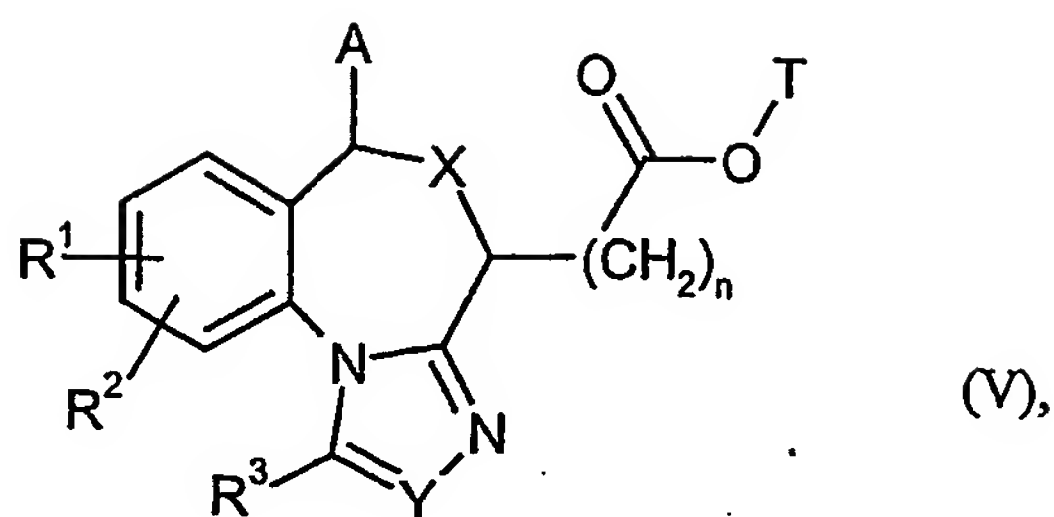
10

überführt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (IV)

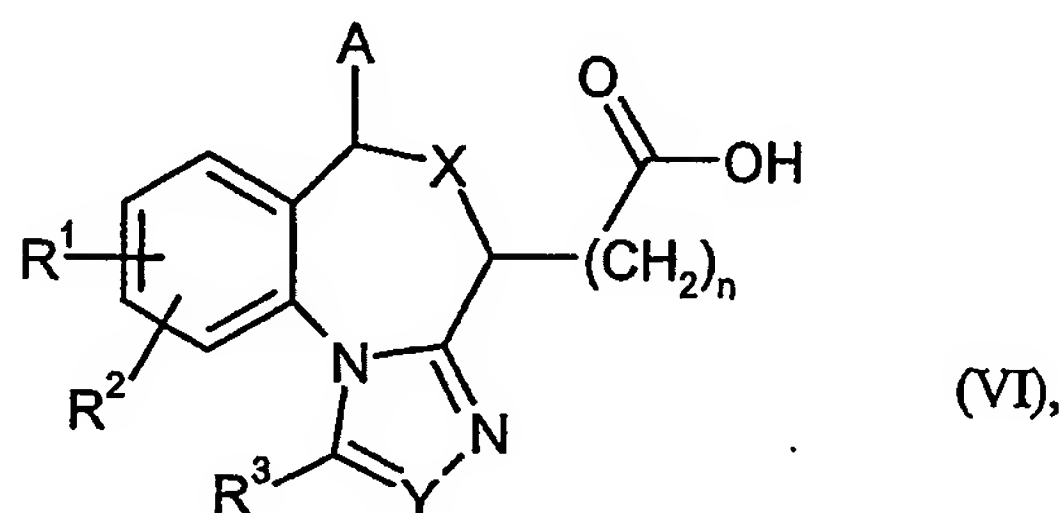


in welcher Y und R^3 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

unter Cyclisierung zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, T, X, Y und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt, diese unter sauren Bedingungen zu Carbonsäuren der Formel (VI)



- 5 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
hydrolysiert und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw.
Amidierung von Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) überführt
und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in die stereochemisch einheitlichen
Isomeren trennt und/oder mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen
10 oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.
7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder
Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Her-
stellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien,
Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.
15
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in
Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende,
Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidations-
20 hemmer und anti-entzündlich wirkende Verbindungen.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.
- 5 12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/04 A61K31/553 A61P9/10 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | EP 0 814 080 A (PFIZER INC) 29 December 1997 (1997-12-29) Ansprüche 1-43; Formeln (I)-(III), (X)-(XII); Beispiele | 1-12 |
| A | WO 97/48701 A (PFIZER INC; HAMANAKA, ERNEST, SEIICHI; HAYWARD, CHERYL, MYERS) 24 December 1997 (1997-12-24) Ansprüche 1-; Formeln (I)-(III), (X)-(XII); Beispiele | 1-12 |
| A | US 4 012 413 A (HESTER, JR. ET AL) 15 March 1977 (1977-03-15) Anspruch 1; Formeln (III), (IX), (X); Beispiele | 1-12 |
| | ----- -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2005

Date of mailing of the international search report

07/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014871

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 13, 30 November 1999 (1999-11-30) -& JP 11 228576 A (JAPAN TOBACCO INC), 24 August 1999 (1999-08-24) Formel (I); Beispiele 114, 209-210, 218-219, 284-288 abstract</p> | 1-12 |
| P,A | <p>----- WO 2004/074291 A (PFIZER LIMITED; BRYANS, JUSTIN, STEPHEN; JOHNSON, PATRICK, STEPHEN; RY) 2 September 2004 (2004-09-02) Ansprüche 1-29; Formel (I); Beispiele -----</p> | 1-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/014871

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 12 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014871

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| EP 0814080 | A | 29-12-1997 | CA 2208174 A1 EP 0814080 A1 JP 10059953 A US 5965553 A | 20-12-1997 29-12-1997 03-03-1998 12-10-1999 |
| WO 9748701 | A | 24-12-1997 | AU 2401697 A WO 9748701 A1 ID 19419 A MA 24215 A1 US 6537987 B1 | 07-01-1998 24-12-1997 09-07-1998 31-12-1997 25-03-2003 |
| US 4012413 | A | 15-03-1977 | GB 1469197 A US 3969504 A | 30-03-1977 13-07-1976 |
| JP 11228576 | A | 24-08-1999 | NONE | |
| WO 2004074291 | A | 02-09-2004 | WO 2004074291 A1 NL 1025527 C2 NL 1025527 A1 US 2004186091 A1 | 02-09-2004 14-03-2005 23-08-2004 23-09-2004 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014871

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D498/04 A61K31/553 A61P9/10 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | EP 0 814 080 A (PFIZER INC) 29. Dezember 1997 (1997-12-29) Ansprüche 1-43; Formeln (I)-(III), (X)-(XII); Beispiele ----- | 1-12 |
| A | WO 97/48701 A (PFIZER INC; HAMANAKA, ERNEST, SEIICHI; HAYWARD, CHERYL, MYERS) 24. Dezember 1997 (1997-12-24) Ansprüche 1-; Formeln (I)-(III), (X)-(XII); Beispiele ----- | 1-12 |
| A | US 4 012 413 A (HESTER, JR. ET AL) 15. März 1977 (1977-03-15) Anspruch 1; Formeln (III), (IX), (X); Beispiele ----- -/- | 1-12 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/06/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kirsch, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1999, Nr. 13, 30. November 1999 (1999-11-30) -& JP 11 228576 A (JAPAN TOBACCO INC), 24. August 1999 (1999-08-24) Formel (I); Beispiele 114, 209-210, 218-219, 284-288 Zusammenfassung | 1-12 |
| P,A | ----- WO 2004/074291 A (PFIZER LIMITED; BRYANS, JUSTIN, STEPHEN; JOHNSON, PATRICK, STEPHEN; RY) 2. September 2004 (2004-09-02) Ansprüche 1-29; Formel (I); Beispiele ----- | 1-12 |

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 12
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Ansprüche 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr ionales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014871

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| EP 0814080 | A | 29-12-1997 | CA | 2208174 A1 | 20-12-1997 |
| | | | EP | 0814080 A1 | 29-12-1997 |
| | | | JP | 10059953 A | 03-03-1998 |
| | | | US | 5965553 A | 12-10-1999 |
| WO 9748701 | A | 24-12-1997 | AU | 2401697 A | 07-01-1998 |
| | | | WO | 9748701 A1 | 24-12-1997 |
| | | | ID | 19419 A | 09-07-1998 |
| | | | MA | 24215 A1 | 31-12-1997 |
| | | | US | 6537987 B1 | 25-03-2003 |
| US 4012413 | A | 15-03-1977 | GB | 1469197 A | 30-03-1977 |
| | | | US | 3969504 A | 13-07-1976 |
| JP 11228576 | A | 24-08-1999 | KEINE | | |
| WO 2004074291 | A | 02-09-2004 | WO | 2004074291 A1 | 02-09-2004 |
| | | | NL | 1025527 C2 | 14-03-2005 |
| | | | NL | 1025527 A1 | 23-08-2004 |
| | | | US | 2004186091 A1 | 23-09-2004 |